

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Нагаева

Елена Витальевна

**Рост, гормональный и метаболический статус у детей,
рожденных с задержкой внутриутробного развития в
разные возрастные периоды**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант
академик РАН
доктор медицинских наук,
профессор И.И. Дедов

Москва, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава I Обзор литературы «Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития. Клинико-ауксологические, гормонально-метаболические и молекулярно-генетические особенности. Возможности ростостимулирующей терапии	12
Глава II Материалы и методы исследования	50
Глава III Клинико-ауксологические особенности низкорослых детей с ЗВУР	60
3.1 Особенности течения беременности у детей с ЗВУР	61
3.2 Ауксологические показатели при рождении	63
3.3 Врожденные аномалии и сопутствующие состояния у низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе	65
3.4 Возраст и ауксологические показатели на момент первого обращения к эндокринологу и диагностики причины низкорослости	83
3.5 Фенотипические особенности низкорослых детей с ЗВУР	91
3.6 Костное созревание у детей с ЗВУР	101
3.7 Половое развитие низкорослых детей с ЗВУР	103
3.8 Конечный рост людей с ЗВУР в анамнезе, не имевших спонтанного ростового ускорения роста в первые годы жизни	104
Глава IV Гормонально-метаболические особенности низкорослых детей с ЗВУР	110
4.1 Система СТГ-ИФР при низкорослости, обусловленной ЗВУР	110
4.2 Состояние гипофизарно-тиреоидной системы	119
4.3 Концентрации кортизола и пролактина	123
4.4 Углеводный обмен при низкорослости, обусловленной ЗВУР	125
4.5 ИМТ и особенности липидного профиля при низкорослости, обусловленной ЗВУР	134

Глава V Морфометрические особенности головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии	148
Глава VI Молекулярно-генетические особенности детей с ЗВУР	157
Глава VII Эффективность длительной ростостимулирующей терапии гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР. Конечный рост на фоне терапии	166
7.1 Эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста	166
7.2 Конечный рост на фоне терапии гормоном роста	171
7.3 Терапия гормоном роста и пубертат	191
Глава VIII Гормонально-метаболические изменения на фоне длительной ростостимулирующей терапии гормоном роста. Оценка безопасности	200
8.1 Гормональный статус на фоне терапии ГР	200
8.1.1 Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, -адреналовая системы, их стабильность на фоне терапии ГР	200
8.1.2 Динамика ИФР1 и пролактина на фоне терапии ГР	204
8.2 Углеводный обмен, его стабильность на фоне терапии ГР	207
8.3 ИМТ и спектр липопротеидов на фоне терапии ГР	217
8.3.1 SDS имт и содержание лептина	217
8.3.2 Профиль липопротеидов	219
Глава IX Состояние здоровья молодых взрослых с задержкой внутриутробного развития в анамнезе в течение 7 лет после прекращения длительной терапии ГР	228
9.1 Стабильность гипофизарно-тиреоидной оси после завершения терапии ГР	228
9.2 Состояние углеводного обмена в течение длительного наблюдения после завершения терапии ГР	230
9.3 Состояние липидного обмена после завершения терапии ГР	236
9.4 Перенесенные/выявленные заболевания в течение 7 лет после прекращения длительной терапии ГР	243

Заключение	245
Выводы	264
Практические рекомендации	269
Список использованной литературы	275
Приложения	311

Список сокращений

АЗН – атрофия зрительного нерва	ПТС – «пустое» турецкое седло
АКТГ - адренокортикотропный гормон	ППТ - площадь поверхности тела
ГР - гормон роста	РНК - рибонуклеиновая кислота
ДГР - дефицит гормона роста	СРР - средне-родительский рост
ДКАБП - диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий	ССР - синдром Сильвера-Рассела
ДМЛМ – дефекты мультилокусного метилирования	СТГ - соматотропный гормон
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота	св Т4 - свободный тироксин
ДЦП - детский церебральный паралич	ТГ – триглицериды
ЗВУР - задержка внутриутробного развития	ТТГ - тиреотропный гормон
ИМТ - индекс массы тела	УЗИ - ультразвуковое исследование
ИФР1 - инсулиноподобный фактор роста 1	ХВ - хронологический возраст
ИФР2 - инсулиноподобный фактор роста 2	ХС - общий холестерин
ИФРСБЗ - белок 3, связывающий ИФР	ЧАЗР – частичная АЗН
КА - коэффициент атерогенности	ЧПТС – частично ПТС
КВ - костный возраст	НbA1c - гликированный гемоглобин
КДР - конечный достигнутый рост	
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности	ICR - (Imprinting Control Region) импринтинговый контрольный регион
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности	
МИ - метаболический индекс	MIM - каталог генов «Mendelian Inheritance in Man»
МОГВ – маленький относительно гестационного возраста	
МРТ - магнитно-резонансная томография	SD - стандартное отклонение от средней
МОРД7 – материнская однородительская дисомия хромосомы 7	SDS - коэффициент стандартного

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным популяционных исследований около 10% населения страдает низкорослостью. Изучение этиологии низкорослости является одним из приоритетных направлений в детской эндокринологии. В современной литературе широко обсуждаются вопросы клинических и гормонально-метаболических, рентгенологических особенностей различных видов низкорослости, идет активный поиск путей улучшения ростового прогноза, оптимизации ведения таких пациентов, дифференцированного подхода к вопросу терапии.

В течение последних 30 лет отечественными и зарубежными эндокринологами накоплен уникальный опыт по лечению детей с соматотропной недостаточностью рекомбинантным гормоном роста (ГР), показана высокая эффективность и безопасность данной терапии, разработан оптимальный алгоритм ведения таких пациентов. Основной целью назначения препаратов гормона роста при низкорослости у детей является увеличение линейного роста. Помимо этого установлено, что гормон роста, независимо от возраста, является важнейшим анаболическим гормоном, влияющим на все стороны жизнедеятельности организма, включая костное ремоделирование, жировой и углеводные обмены, состояние мышечной системы, психический и эмоциональный статус человека.

Вместе с тем, проблема низкорослости гораздо шире и не сводится исключительно к проблеме соматотропной недостаточности. Однако, данные о разных формах врожденной низкорослости у детей, их клинико-ауксологических, гормональных особенностях крайне недостаточны.

С 2003 года в отдельную группу выделены низкорослые дети с задержкой внутриутробного развития в анамнезе. К этой категории относятся дети, имеющие массу и/или длину тела менее -2 SD для соответствующего гестационного возраста.

По статистическим данным в мире около 5-10% новорожденных рождаются с задержкой внутриутробного развития - низкой массой и/или длиной тела относительно своего гестационного возраста. Большинство из них (около 85-90%) нормализуют весо-ростовые показатели в течение первых лет жизни. Однако, 10-15 % детей, не имея ускоренных темпов роста в первые годы жизни, остаются низкорослыми на протяжении всего детства, имеют дефицит роста в подростковом возрасте и достигают низких показателей конечного роста, становясь низкорослыми взрослыми. Считается, что в основе задержки внутриутробного развития (ЗВУР) лежат гормонально-метаболические изменения в организме плода, позволяющие последнему адаптироваться к неблагоприятным условиям недостаточного для нормального развития поступления питательных веществ и кислорода.

Последние 15 лет проблема низкорослости у детей с ЗВУР в анамнезе является наиболее активно изучаемой и обсуждаемой в мировой литературе. Накопленный опыт свидетельствует о положительном влиянии ростостимулирующей терапии гормоном роста у данной категории детей. Тем не менее, исследования длительного применения ГР, до достижения конечного роста, являются единичными, в стадии активной полемики остаются вопросы эффективности терапии ГР, оптимального дозирования, нет единого мнения относительно длительности лечения, не разработаны алгоритмы ведения и лечения низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе. Малочисленны данные о клинико-гормональных особенностях низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе, сравнительном анализе детей без и с синдромом Сильвера-Рассела (единственный синдром, традиционно включаемый в группу ЗВУР). Недостаточно изучены вопросы метаболических эффектов, стабильности углеводного и липидного обменов на фоне длительной ростостимулирующей терапии ГР. Особо остро стоят вопросы безопасности данного лечения, необходимости и целесообразности мониторинга и контроля состояния здоровья данной категории людей после достижения конечного роста.

Проведение дополнительных комплексных исследований, направленных на изучение клинико-ауксологических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических особенностей низкорослости, обусловленной ЗВУР в анамнезе, разработка алгоритмов лечения и мониторинга являются актуальными для современной эндокринологии.

Цель работы

Изучить клинико-ауксологические, гормонально-метаболические и молекулярно-генетические особенности низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития и родившихся с низкими параметрами тела относительно гестационного возраста.

Оценить целесообразность и эффективность ростостимулирующей терапии гормоном роста данной категории детей, критерии ее безопасности, провести длительный мониторинг состояния здоровья людей после завершения лечения гормоном роста и достижения конечного роста.

Задачи исследования

1. Провести комплексное клинико-ауксологическое исследование детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, включая изучение особенностей течения беременности, антропометрических показателей при рождении, оценку врожденных аномалий и сопутствующих состояний, фенотипических особенностей.
2. Провести анализ возраста и ауксологических показателей на момент первого обращения к эндокринологу и диагностики причины низкорослости, изучить особенности костного созревания и полового развития низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе.
3. Оценить конечный рост людей с ЗВУР в анамнезе, не имевших спонтанного ростового ускорения роста в первые годы жизни.
4. Изучить гормональные особенности низкорослых детей с ЗВУР: базальную и стимулированную секрецию соматотропного гормона, содержание ИРФ1 и

ИРФСБЗ, состояние гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адреналовой систем.

5. Выявить метаболические особенности детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, в том числе углеводного обмена, индекса массы тела, липидного профиля и секреции лептина.
6. Оценить морфометрические показатели гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии.
7. Изучить молекулярно-генетические особенности детей с задержкой внутриутробного развития. Определить частоту встречаемости различных аллелей гена рецептора гормона роста при низкорослости, вызванной ЗВУР и его возможный вклад в синдром парциальной резистентности к соматотропному гормону. Изучить взаимосвязь между делеционным полиморфизмом гена рецептора СТГ и эффективностью ростостимулирующей терапии гормоном роста. Оценить частоту встречаемости характерных для синдрома Сильвера-Рассела молекулярно-генетических дефектов: однородительской дисомии хромосомы 7 и гипометилирования в регионе 11p15.
8. Изучить эффективность длительной ростостимулирующей терапии гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР. Оценить эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста. Оценить влияние терапии ГР на пубертат. Провести анализ конечного роста на фоне применения двух различных доз соматропина: 0.033 и 0.060 мг/кг/сутки в сравнении с конечным достигнутым ростом детей с ЗВУР, не получавших лечение ГР и с детьми с соматотропной недостаточностью. Изучить гормональные изменения на фоне длительной ростостимулирующей терапии ГР: состояние гипофизарно-тиреоидной, -адреналовой систем, их стабильность на фоне ростостимулирующей терапии, содержание ИФР1.

9. Изучить метаболические изменения на фоне длительной ростостимулирующей терапии гормоном роста: оценить изменения липидного спектра, лептина, ИМТ, стабильность углеводного обмена.
10. Оценить состояние здоровья, стабильность гипоталамо-тиреоидной оси, показателей углеводного обмена и липидного спектра молодых взрослых с задержкой внутриутробного развития в анамнезе в течение 7 лет после прекращения длительной терапии ГР.

Научная новизна исследования

Представленная работа является первым в России комплексным, выполненным на большой выборке пациентов (N = 321), исследованием различных аспектов здоровья низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития в анамнезе.

Проведено сравнительное изучение состояния СТГ-ИРФ1 оси, особенностей секреции инсулиноподобных факторов роста (ИРФ1, ИРФ2) и связывающего их белка 3 (ИРФСБЗ).

Изучены особенности строения гипоталамо-гипофизарной области, оценена частота встречаемости различных аномалий развития данной области, изучена сочетанная патология головного мозга.

Впервые на российской популяции детей с ЗВУР определена частота встречаемости различных аллелей гена рецептора ГР, его возможный вклад в синдром парциальной резистентности к СТГ. Изучена взаимосвязь между делеционным полиморфизмом гена рецептора СТГ и эффективностью ростостимулирующей терапией ГР. На большой выборке пациентов впервые изучена частота встречаемости характерных для синдрома Сильвера-Рассела молекулярно-генетических дефектов: однородительской дисомии хромосомы 7 и гипометилирования в регионе 11p15.

Оценен ростовой эффект длительной терапии соматропином, доказана нецелесообразность моделирования ростового скачка до нормализации линейного

роста с последующей отменой терапии. Показана эффективность ростостимулирующей терапии в отношении нормализации темпов роста в детстве и значительного улучшения конечного роста по сравнению с нелеченым контролем, доказано отсутствие существенного влияния лечения ГР на половое развитие.

Доказана безопасность применения длительной ростостимулирующей терапии соматропином при низкорослости, обусловленной ЗВУР.

Впервые в отечественной практике проведен длительный мониторинг за состоянием здоровья молодых совершеннолетних после прекращения ими терапии ГР, отмечен благоприятный профиль безопасности на протяжении 7 лет наблюдения. Разработан лечебно-диагностический алгоритм применения ГР у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, создана схема мониторинга после достижения конечного роста и завершения лечения.

Практическая значимость

Анализ полученных данных позволяет значительно расширить представление о клинико-ауксологических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических особенностях низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития.

Многоплановый анализ эффективности и безопасности ростостимулирующей терапии ГР, позволяет судить о ее целесообразности и рекомендовать низкорослым детям с ЗВУР с началом в оптимальном возрасте 2-6 лет с целью нормализации линейного роста в детстве и значительного улучшения конечного роста.

Комплексная оценка клиническо-ауксологических, гормонально-метаболических и молекулярно-генетических аспектов низкорослости, обусловленной ЗВУР, позволяет обосновать новые персонализированные подходы к ведению и лечению данной категории детей. Разработан оптимальный лечебно-диагностический алгоритм для детей с данной формой низкорослости, создана схема мониторинга.

Публикации, внедрение в практику

По теме диссертации опубликовано 38 работ (28 в отечественной и 10 в зарубежной печати), в том числе в центральных рецензируемых ВАК России медицинских изданиях - 15.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на межотделенческих научных конференциях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Ученом совете ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (2008, 2019, 2020), заседаниях Научного Общества эндокринологов (Москва, 2005, 2007), II Всероссийской школе-семинаре детского эндокринолога (Москва, 2004), региональных и областных конференциях эндокринологов (Омск 2009, Минск (Беларусь) 2010, Санкт-Петербург 2010, Ашхабад (Туркменистан) 2010, Москва 2010, Казань 2010, Москва 2012, Екатеринбург 2012, Тверь 2012, Ставрополь 2015, Оренбург 2016, Саранск 2016, Пенза 2017, Сыктывкар 2018, Якутск 2018, Ташкент (Узбекистан) 2019, Владивосток 2019), III, V, VI, VII, XI, XII, XIII, XVI Всероссийской научно-практической конференции детских эндокринологов (Москва 2005, 2007, Уфа 2008, Архангельск 2013, Санкт-Петербург 2009, 2016, 2017, 2020), IV Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2008), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», (Москва 2017), съездах детских эндокринологов (ESPE – Роттердам (Нидерланды) 2006, Афины (Греция) 2018

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 410 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 7 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 373 источников отечественных и зарубежных исследований. Работа содержит 57 таблиц и 148 рисунков.

ГЛАВА I

Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития. Клинико-ауксологические, гормонально-метаболические и молекулярно-генетические особенности. Возможности ростостимулирующей терапии (обзор литературы)

Определение

Исторически, термин «задержка внутриутробного роста» (ЗВУР) начал использоваться с 50-х годов XX века. В то время знания о пренатальном и постнатальном развитии были крайне ограничены, зачастую детей с ЗВУР принимали за недоношенных, результаты их конечного роста оставались мало изученными [348]. В последующем в зарубежной литературе появился термин «small for gestational age» (SGA) – маленькие относительно гестационного возраста (МОГВ), который применяется для описания детей, рожденных с параметрами тела (масса и/или длина тела) ниже нормальных популяционных значений для соответствующего срока беременности.

В разное время в разных странах, а также у врачей различных специальностей в качестве нижней границы нормы массы и длины тела при рождении использовались различные критерии: масса тела менее 2500г, не зависимо от срока беременности [11, 16, 209, 351]; 10-я перцентиль; 3-я перцентиль; коэффициент стандартного отклонения от средней менее -2 [67]. В соответствии с международным Консенсусом по ведению детей с МОГВ, общепринятыми параметрами, определяющими МОГВ являются: масса и/или длина тела при рождении менее 2-х стандартных отклонений (SD) от средней популяционной нормы [209]. Считается, что данное определение охватывает большинство детей, требующих дальнейшего наблюдения [99, 209]. Таким образом, термин МОГВ описывает новорожденных (доношенных и недоношенных), чья масса и/или длина тела при рождении более чем на 2 SD ниже средней (или ниже 3-ей перцентили) относительно референсных значений для соответствующего срока беременности.

Хотя термин МОГВ часто используют как синоним ЗВУР, эти два термина не являются абсолютно эквивалентными. ЗВУР отражает факт снижения темпов внутриутробного роста (обычно документируется посредством как минимум двух ультразвуковых измерений размеров плода, сделанных в различные сроки беременности) [209], тогда как МОГВ обозначает размер тела ребенка при рождении без указания траектории его внутриутробного роста. Так, задержка внутриутробного роста, зачастую наблюдаемая при многоплодной беременности, не всегда приводит к МОГВ, однако в подавляющем большинстве случаев МОГВ является следствием ЗВУР. В настоящей работе для обозначения SGA-детей использован термин ЗВУР, являющийся более употребимым в нашей стране.

Эпидемиология

Популяционные исследования показали, что 5% детей рождаются с низкими параметрами тела относительно срока беременности [193], причем с годами доля таких детей увеличивается. Так, эпидемиологические исследования показали, что в настоящее время, в целом МОГВ рождаются около 16% детей, разброс составляет от 7% - в промышленно развитых странах до 41,5% - в странах Южной Азии [212, 333]. В 2010 году в странах с низким и средним доходом на душу населения родилось 32,4 миллиона младенцев с МОГВ (27% живорожденных), из них 29,7 миллионов детей были доношенными [212]. Среди всех низкорослых взрослых 20% - это люди, имевшие ЗВУР [193]. В шведском популяционном исследовании среди 3650 здоровых доношенных младенцев, родившихся в период между 1973 и 1975 годами, 5,4% (N = 198) имели МОГВ: масса и/или длина тела при рождении ≤ 2 SD для соответствующего срока беременности [193]. Среди этих детей, в 1,5% случаев при рождении были низкими как длина, так и масса тела, в 2,4% - только низкая длина тела, в 1,6% - низкая масса тела. Показано, что доля детей с ЗВУР может варьировать в разных популяционных исследованиях, что значительно зависит от географического положения и применяемых референсных стандартов [87, 96]. Так, применение различных референсных стандартов в определении МОГВ способно привести к выраженным колебаниям распространенности детей с

МОГВ даже в пределах одной страны: от 10,5% до 72,5% (Непал) или от 12,0% до 78,4% (Индия) [195]. В 2006 и 2014 годах были предложены стандарты показателей при рождении: окружности головы, массы и длины тела [149, 255, 341], однако приняты они были далеко не всеми странами, в связи с чем «истинная» распространенность МОГВ до сих пор останется неизвестной.

Этиология МОГВ/ЗВУР

В подавляющем большинстве случаев малые размеры тела при рождении обусловлены неадекватными темпами внутриутробного роста. Развитие и рост плода – это динамический процесс, в котором крайне важен баланс между экзогенными и эндогенными факторами. Среди экзогенных факторов первостепенное значение имеют достаточное поступление питательных веществ и кислорода к плоду. Недоедание или несбалансированное питание матери, аномалии сосудов плаценты или нарушения ее функции могут привести к снижению питания плода, а следовательно - к задержке его развития [4, 12, 15, 22, 284]. Было показано, что большинство из этих факторов приводят к замедлению темпов роста плода на поздних стадиях беременности [40, 248, 311]. Другими причинами ЗВУР могут быть эндогенные факторы, в частности генетические аномалии плода (около 20-30% случаев) [18, 68, 133]. Возможные причины ЗВУР можно суммировать в 3 основные группы: материнскую, плацентарную и фетальную (**табл.1**) [205].

Материнскую группу составляют сопутствующие заболевания матери, такие как заболевания сердца, в первую очередь - артериальная гипертензия [231, 238, 251]; заболевания почек; инфекции, перенесенные во время беременности (в особенности краснуха, токсоплазмоз и ВИЧ) [68]; недостаточное несбалансированное питание и низкая масса тела как во время беременности, так и непосредственно до ее наступления; вредные привычки (алкогольная, никотиновая, наркотическая зависимости) и прием неразрешенных во время беременности лекарств [48, 196, 235, 311, 328, 347]. Около 1/3 всех случаев ЗВУР может быть обусловлено гипертензией во время беременности [47].

Возможные причины ЗВУР

	Группа причин	Причины
1	Материнская	перенесенные матерью во время беременности инфекции патология беременности вредные привычки матери сопутствующие заболевания матери возраст матери на момент беременности <16 или >35 лет ЗВУР у матери в анамнезе проживание в высокогорных районах этническая принадлежность
2	Плацентарная	отслойка инфаркт структурные аномалии
3	Фетальная	хромосомные или генетические дефекты врожденные аномалии многоплодная беременность

Считается, что явное негативное влияние данных токсинов наблюдается в первом триместре беременности. Наиболее значимым независимым фактором риска является курение во время беременности. Проведенные исследования показали, что до 18% случаев ЗВУР является следствием никотиновой зависимости у матери [238], курение во время беременности повышает риск ЗВУР в 3 раза [38].

Таким образом, образ жизни матери, наличие у нее сопутствующих заболеваний, вредных привычек, стресса во время беременности могут значительно повысить риск рождения ребенка с ЗВУР [38, 235, 308]. Помимо этого, возраст матери [13], ее этническая принадлежность (принадлежность к монголоидной расе) также могут влиять на размеры ее новорожденного ребенка. В случае, если оба родителя

имели малые размеры тела при рождении, риск малых размеров при рождении у их детей повышен в 16.3 раза [48, 182].

Важное влияние антропометрических характеристик матери до и во время беременности было проиллюстрировано в большом проспективном исследовании, где под наблюдением в период с 3-5-го месяца беременности и до родов находились 1104 женщин [247]. Лучшим предиктором массы тела ребенка оказалась прибавка массы тела матери во время беременности (ее разница между 3-5-м и 9-м месяцем беременности). Каждый 1 кг прибавки массы тела матери был ассоциирован с увеличением массы тела ребенка при рождении на 260г. Показано, что наличие избыточного веса или ожирения у матери до беременности ассоциировано с повышенным риском макросомии у плода и повышенной перинатальной смертностью [138, 372], а с другой стороны – со сниженным риском ЗВУР.

В мировой литературе имеются ограниченные сведения о влиянии отца на массу тела ребенка при рождении. В проспективном исследовании Wilcox с соавторами показали, что как рост, так и вес отца положительно коррелируют с массой тела ребенка при рождении [353]. Однако, отцовский вес коррелирует как с материнским весом, так и с его никотиновым статусом и только рост отца независимо влияет на массу тела ребенка при рождении. Так, если у женщины среднего роста имеется низкорослый супруг (SDS: -2 SD), их ребенок при рождении в среднем будет на 183г легче, чем ребенок высокого отца [353]. Предполагается, что это обусловлено генетическим влиянием: отцовские гены, экспрессированные в плаценте, влияют на механизмы материнского контроля, что оберегает мать от рисков, связанных с рождением ребенка со слишком маленькой/большой массой тела. В целом, влияние веса и питания отца на внутриутробное развитие ребенка изучены значительно меньше, чем матери.

Многоплодная беременность также может повлиять на риск появления детей с ЗВУР [73, 332]. Около 1/3 многоплодных беременностей заканчиваются досрочно, а новорожденные меньше по размеру, чем дети, родившиеся от одноплодных

беременностей [73, 332]. Дети от первородящих женщин в среднем имеют более низкую массу тела при рождении и более высокий риск ЗВУР по сравнению с детьми от повторнородящих женщин [372].

К группе плацентарных факторов относятся состояния, приводящие к диссонансу между возможностями плацентарной перфузии и потребностями плода в адекватной оксигенации, например, плацентарная недостаточность, отслойка, инфаркт плаценты, плацентарные аномалии [9, 68, 86].

В серии экспериментов на мышах Borelli с соавторами [81] и De Chiara с коллегами [95] показали, что инактивация генов, кодирующих инсулин, ИФР1 и ИФР2, а также их специфических рецепторов приводила к развитию тяжелой ЗВУР и низкой постнатальной скорости роста, свидетельствуя, что МОГВ и ЗВУР могут быть результатом повреждения инсулиновой и ИФР-активности во время внутриутробного развития плода. Хотя мутации в гене ИФР1 были обнаружены у людей с ЗВУР и выраженной постнатальной задержкой роста [187, 269, 358, 357], случаи их выявления остаются редкими.

Синдром Сильвера-Рассела

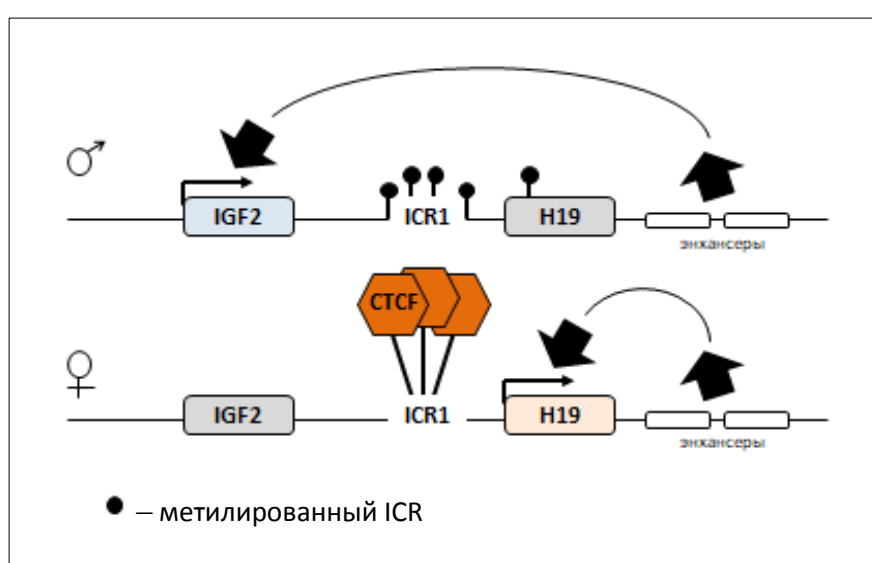
Одной из причин рождения детей с ЗВУР является синдром Сильвера-Рассела (ССР) (MIM 180860), представляющий собой комплекс наследственных аномалий (предполагается аутосомно-доминантный тип наследования): выраженная внутриутробная и постнатальная задержка роста, асимметрия тела, нормальная (относительно размеров тела) окружность головы, треугольной формы лицо за счет выраженной гипоплазии нижней челюсти, опущенные вниз уголки рта, тонкие губы, клинодактилия V пальцев кистей, крипторхизм [17, 59]. Частота в популяции 1:30 000. ССР является единственным синдромом, традиционно включаемым в исследования детей с ЗВУР.

Проводимый до настоящего времени обширный поиск на различных хромосомах отдельных специфических генов-кандидатов с функциональной ролью при ССР положительных результатов не дал. Ранее проведенные исследования

потенциальной генетической и эпигенетической этиологии ССР показали его разнородный характер [34, 345]. В настоящее время ССР относят к числу «импринтинговых заболеваний». Геномный импринтинг включает эпигенетические механизмы, посредством которых экспрессия гена ограничивается либо на отцовской, либо на материнской аллели, приводя к родительско-регион-специфической моноаллельной экспрессии. Этот процесс, прежде всего, контролируется различным метилированием регионов, где состояние метилирования цитозиновых остатков зависит от родительского происхождения аллели. Было показано, что экспрессия отцовских генов способствует эмбриональному росту, тогда как экспрессия материнских генов – его ограничивает [243]. Импринтинговые заболевания у людей, вызванные изменениями дозирования генной экспрессии в результате хромосомных аномалий или дефектов метилирования (эпимутаций), зачастую фенотипически проявляются аномалиями роста [177].

Описаны два главных молекулярных дефекта, обуславливающие развитие ССР. Первая молекулярная аномалия, идентифицированная у значительной доли пациентов - это материнская однородительская дисомия хромосомы 7 (мОРД7) [201]. Данные свидетельствуют, что она присутствует приблизительно в 5-10% случаев ССР [33, 34, 345]. В сегменте 7p11.2 располагаются кластеры импринтированных генов: GRB10 (белок, связывающий рецептор ростового фактора 10), IGFBP1 (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1), IGFR (рецептор инсулиноподобного фактора роста) и в сегменте 7q31 – PEG1/MEST (отцовский экспрессированный ген/мезодермоспецифический транскрипт). мОРД7 приводит к избыточной экспрессии материнских импринтинговых генов и/или потере экспрессии отцовских импринтинговых генов по всей хромосоме 7. Если мОРД7 фенотипически проявляется аномалиями роста, то пациенты с ОРД7 по отцовской линии не имеют отличительных фенотипических ростовых особенностей [163, 258].

Вторым, значительно позднее описанным эпигенетическим дефектом, ассоциированным с ССР, являются аномалии хромосомы 11 [125, 213]. Хромосомный регион 11p15 имеет два смежных импринтинговых участка (домена), каждым из которых управляет его собственный импринтинговый контрольный регион (ICR) (ICR: imprinting control region). ICR1, обнаруженный на теломерном участке хромосомы 11, регулирует специфичную моноаллельную экспрессию отцовско-экспрессируемого гена инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGF2*), ростового промотера, и материнско-экспрессируемой некодирующей РНК *H19*, ростового супрессора (рис. 1).



CTCF – белок инсулятор, блокирует (инсулирует) *IGF2* от энхансеров

Рисунок 1. **Модель импринтинговой регуляции *IGF2/H19* кластера (норма).** Энхансер (enhancer — усилитель) — небольшой участок ДНК, который после связывания с ним факторов транскрипции стимулирует транскрипцию с основных промоторов гена или группы генов [143], адаптировано автором].

ICR1 обычно нормально метилирован только на отцовской аллеле. Метилирование ДНК в ICR1 на отцовской аллеле блокирует связывание белков CTCF. Без CTCF, метилирование распространяется на *H19* промотор и энхансеры получают доступ к *IGF2* для активации. В условиях отсутствия метилирования ICR1 на материнской аллеле, к ICR1 прикрепляются белки CTCF, что работает изолятором, препятствующим тому, чтобы энхансеры действовали на материнскую аллель *IGF2*.

Нарушение метилирования (гипометилирование) ICR1 на отцовской аллеле ассоциировано с уменьшением экспрессии *IGF2* и биаллельной экспрессией *H19* (рис. 2) [143]. Интересно, что наличие метилирования как на отцовской, так и на материнской аллели приводит, соответственно, к избыточной экспрессии *IGF2* и является основой развития противоположным фенотипическим особенностям – синдрому Беквита-Видемана [58, 128, 129].

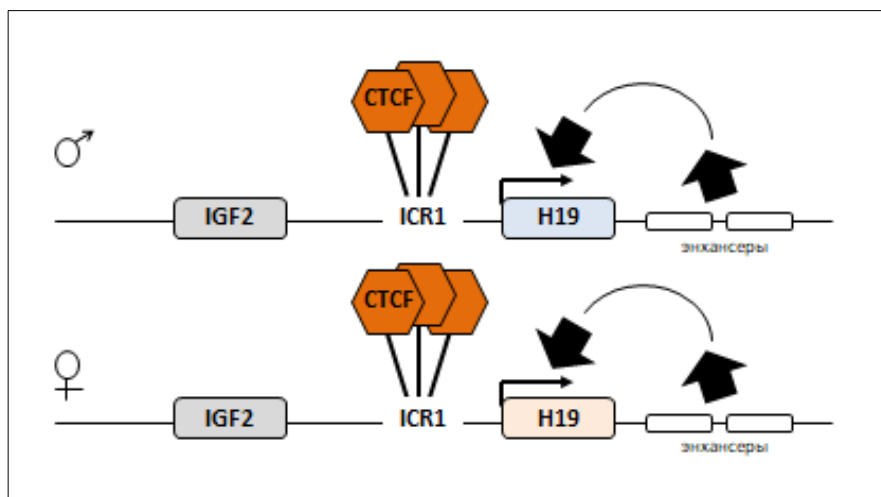


Рисунок 2. **Модель уменьшения экспрессии *IGF2* и биаллельной экспрессии *H19* в результате гипометилирования ICR1 на отцовской аллеле [143], адаптировано автором]**

Исследования на людях и мышах убедительно свидетельствуют, что такая эпимутация, обуславливает фенотип ростовой задержки при ССР [214]. Последующие исследования свидетельствовали о том, что до 60% пациентов с ССР имеют дефекты метилирования ICR1, выявляемость зависит от клинических критериев, применяемых при отборе пациентов [191, 345].

Существуют свидетельства того, что на массу тела при рождении могут влиять расовое и этническое происхождение [203]. Было показано, что масса тела при рождении среди представителей европеоидной расы в большинстве случаев больше, чем у представителей монголоидной и негроидной рас, однако при этом нельзя полностью исключить социально-экономические факторы. По этой причине вопрос о влиянии на массу тела ребенка при рождении, помимо материнского роста, его этнической принадлежности, остается открытым. В большом

американском исследовании сравнили массу тела новорожденных от американок европеоидной и негроидной рас и было показано, что на риск рождения маловесных детей и перинатальную смертность в большей степени влияют социально-экономические, нежели генетические факторы [117].

Гормональная регуляция размеров плода

Ранее было отмечено, что важнейшими факторами, вовлеченными в регуляцию фетального и неонатального роста являются ИФР1, ИФР2, ИФРСБ1, ИФРСБ3 и инсулин [31, 132, 144, 146, 148, 207, 220, 361], сывороточные концентрации которых возрастают по мере увеличения гестационного возраста плода. В свою очередь, секреция данных гормонов и белков у плода зависит от поступления к нему питательных веществ. Считается, что на поздних сроках беременности ключевыми гормонами, контролирующими рост плода являются ИФР1 и ИФР2 [132, 144, 146, 357]. В отличие от постнатального периода, главным регулятором продукции ИРФ1 во внутриутробном периоде считается инсулин, а не СТГ [148].

В ряде исследований было продемонстрировано, что при рождении в пуповинной крови детей с ЗВУР концентрации инсулина, ИФР1, ИФР2 и ИФРСБ3 более низкие, а уровни ИФРСБ1 и СТГ – значительно более высокие по сравнению с детьми с нормальными и большими параметрами тела [119, 144, 146, 207, 256, 361, 367, 370]. После рождения концентрации циркулирующего ИФР1 увеличиваются у большинства новорожденных с ЗВУР [256]. Считается, что активация функционирования соматотропной оси – один из механизмов постнатального ростового скачка, встречающегося у большинства детей с ЗВУР [119].

Некоторыми авторами была выявлена положительная корреляция между концентрацией лептина и массой тела при рождении. Было показано, что развитие жировой ткани и набор жировой массы в значительной степени определяются уровнями фетального и неонатального лептина [181]. Фетальный лептин определяется у плода уже с 18-й недели развития. Было замечено, что у детей с ЗВУР наблюдается значительное снижение концентрации лептина, что сочетается со сниженной массой жировой ткани [42].

В связи с тем, что группа детей с ЗВУР является гетерогенной, самые современные знания не всегда могут объяснить причины данного явления [133, 237].

Низкорослость у детей с задержкой внутриутробного развития

Популяционные исследования показали, что около 8-15% детей, рожденных с ЗВУР, остаются низкорослыми (SDS роста: < -2) на протяжении всего детства. Причиной этому является отсутствие или недостаточная выраженность постнатального ускорения темпов роста [44, 253, 286, 355]. Дефицит роста у них сохраняется и при достижении конечного роста, который в среднем, на 1 SD ниже генетически прогнозируемого роста [167, 193]. Интересно, что у низкорослых детей с ЗВУР при вступлении в период полового развития, как правило, не наблюдается пубертатного ростового скачка, в связи с чем, SDS конечного роста детей с ЗВУР практически не отличается от SDS роста в допубертатные годы [42]. SDS конечного роста большинства таких детей ниже 2 SD от средней популяционной, то есть ниже нижней границы популяционной нормы [192, 280]. Так, результаты большого исследования показали, что у 236 молодых взрослых (хронологический возраст 20 лет), родившихся с массой и/или длиной тела < 3 перцентили, имелось значительное отставание в росте по сравнению с 281 молодыми взрослыми того же возраста, родившихся с нормальными параметрами тела [218].

Постнатальный ростовой скачок

Под постнатальным ростовым скачком понимают высокую (выше нормальной) скорость роста, наблюдающуюся после периода внутриутробной задержки роста, позволяющую детям вернуться на свою генетическую траекторию роста [75]. Ускоренные темпы роста, как правило, наблюдаются в течение первых нескольких лет жизни, наиболее часто – в течение первых 6-9 месяцев, позволяя ребенку нормализовать свой рост [5, 10, 45, 157, 167, 193]. Ранний период жизни считается критическим для развития адекватного ростового скачка. При недостаточной выраженности или длительности постнатального ростового скачка около 8-10%

детей с ЗВУР остаются низкорослыми по сравнению со своими сверстниками на протяжении всего детства [44, 167, 254], впоследствии становятся низкорослыми взрослыми. Karlberg J и Albertsson-Wikland K. еще в 1995 году опубликовали большое популяционное исследование, в котором 3650 здоровых доношенных шведских детей наблюдались в возрасте от рождения до 18 лет [193]. К 1 году жизни у 13% детей, родившихся с ЗВУР, рост был менее -2 SD, к 18 годам 8% остались низкорослыми (рост < -2 SD). Таким образом, после 1 года жизни нормализовать свой рост смогло минимальное количество детей. Средний конечный рост тех, кто был низкорослым (SDS роста < -2) в 2-летнем возрасте оказался на 1.84 SD ниже (на 12.1 см) по сравнению с теми, кто в 2-летнем возрасте в росте не отставал (SDS роста > -2) [193]. Эти взрослые, рожденные с ЗВУР, составили примерно 22% от общей популяции низкорослых взрослых [193].

В более малочисленном исследовании, под наблюдением от рождения до достижения конечного роста (средний возраст 21 ± 2 года) находились 213 детей с ЗВУР (группа 1) и 272 с нормальными параметрами тела при рождении (группа 2). Было показано, что из 1-й группы низкорослыми взрослыми (SDS роста < -2) стали 13.6% по сравнению с 1.7% - из 2-й [219].

Было отмечено, что у недоношенных детей с ЗВУР (продолжительность беременности < 37 недель) постнатальный ростовой скачок может наблюдаться более продолжительное время, чем у доношенных [165, 167]. В датском популяционном исследовании ростовой скачок в течение первого года жизни наблюдался у 72% доношенных детей и у 65% недоношенных [165], к 2 годам жизни достоверных различий между недоношенными и доношенными детьми, развившими постнатальный ростовой скачок, не наблюдалось (83% и 88%, соответственно). Постнатального ускорения роста не имели 18% недоношенных детей и 13% доношенных.

В ряде исследований у низкорослых детей с ЗВУР выявлена корреляция между величиной ростового скачка с длиной и массой тела при рождении: чем тяжелее ЗВУР, тем меньше шансов ребенок имеет на постнатальный ростовой скачок; а

также целевым ростом [45, 167, 193, 229]. Hokken-Koelega A.C. и de Ridder M.A. с коллегами рассчитали, что по сравнению с детьми с нормальными параметрами тела при рождении, у детей с малой длиной тела при рождении риск стать низкорослыми взрослыми выше в 7 раз, у детей с малой массой при рождении - в 5 раз [193]. Низкие показатели тела при рождении и низкий рост на момент начала пубертата являются важнейшими факторами риска низкорослости [42, 44, 136, 179, 193, 218]. Помимо этого, влияние генетического потенциала также существенно: риск стать низкорослым совершеннолетним значительно возрастает при наличии низкорослых родителей [193, 230].

Гормональный статус детей с задержкой внутриутробного развития

Патофизиология неадекватного постнатального ускорения роста у низкорослых детей с ЗВУР недостаточно изучена, кроме того она может быть различной, поскольку группа низкорослых детей с ЗВУР сама по себе гетерогенна [46, 188, 245]. Причиной низкой амплитуды ростового скачка у части детей с ЗВУР могут быть нарушения активности СТГ, ИФР1 и инсулина [42, 79, 111, 112, 343, 359]. Ранее проведенные исследования показали, что дети с ЗВУР при рождении имеют низкие концентрации важнейших гормонов, вовлеченных в процесс фетального роста: инсулина, ИФР1, ИФР2, ИФРСБЗ [78, 124, 343], в то время как концентрация СТГ повышена [220, 252, 343, 367]. Это может служить свидетельством нарушений в системе СТГ-ИФР1 у низкорослых детей с ЗВУР. De Waal W.J., Hokken-Koelega A.C. с соавторами полагают, что аномалии секреции СТГ и/или низкие уровни инсулиноподобных ростовых факторов могут иметь до 60% низкорослых детей с ЗВУР [343].

Некоторые дети имеют низкие стимулированные уровни СТГ [41, 79, 343], что, вероятно, может быть обусловлено дефицитом СТГ; или низкую спонтанную секрецию СТГ, несмотря на нормальные цифры стимулированного гормона роста. У детей с низкой спонтанной секрецией СТГ, чаще выявляют низкие концентрации ИФР1 и ИФРСБЗ [78, 343].

Часть детей имеют достаточную максимально стимулированную концентрацию СТГ, но сниженные уровни ИФР1 и ИФРСБЗ [343]. Обнаружив значительно сниженные по сравнению с референсными концентрации ИФР1 и ИФРСБЗ, Boguszewski с соавторами предположили наличие сниженной чувствительности к СТГ и/или ИФР1 [78].

Рассматривается вероятность сниженной чувствительности к ИФР1, которая частично может быть локализована на уровне гипоталамуса, передней доли гипофиза, ростовых пластин и сочетаться с высоко-нормальными концентрациями СТГ и ИФР1 [35, 92, 111, 112, 147, 371].

Помимо этого, предполагается возможность комбинации некоторых из вышеописанных повреждений соматотропной оси, наличие различных повреждений на разных уровнях в пределах соматотропного каскада, лежащих в основе отсутствия или неполноценности постнатального ростового скачка, что в итоге приводит к низкому конечному росту [220]: отсутствие постнатального ускорения роста, вероятно, вызвано низкой спонтанной секрецией СТГ в сочетании со сниженной чувствительностью к СТГ и/или ИФР-I. Так, в группе низкорослых детей, родившихся с ЗВУР было продемонстрировано снижение сродства к рецептору ИФР1 [124]]. Различные аномалии СТГ-ИФР оси, вероятно, могут быть отражением различных причин задержки внутриутробного роста.

Cianfarani S. с коллегами, исследуя детей с ЗВУР с и без постнатального ускорения роста, продемонстрировали наличие у детей, оставшихся низкорослыми, повышенные концентрации в сыворотке ТТГ и кортизола [97]. Эти наблюдения, вероятно, могут свидетельствовать о влиянии на величину постнатального ростового скачка состояния адреналовой и тироидных осей [98, 198, 266]. С другой стороны, de Kort S.W.K. с коллегами придерживаются мнения, что несмотря на несколько повышенные значения, концентрации ТТГ у детей с ЗВУР находятся в пределах референсных значений, свидетельствуя о крайне малых отклонениях, не имеющих клинического значения и не требующих дальнейшего наблюдения [198]. Dahlgren G., с коллегами не обнаружили связи уровня кортизола при рождении с

массой тела при рождении, в своей работе авторы показали, что у детей с ЗВУР, оставшихся низкорослыми, концентрации кортизола не отличались от детей, нормализовавших свой рост [115].

Таким образом, на сегодняшний день накоплено недостаточно данных и нет единого мнения относительно вклада гормональных нарушения в развитие синдрома задержки внутриутробного развития и нарушений, лежащих в основе отсутствия постнатального ускорения роста. Ограничения проведения таких исследований прежде всего обусловлены этическими моментами.

Особенности низкорослых детей с ЗВУР

Помимо отставания в росте, детям с ЗВУР присущи определенные особенности, убедительно свидетельствующие о том, что ЗВУР представляет собой комплекс медико-социальных проблем. Низкорослые дети с ЗВУР, как правило, имеют низкий индекс массы тела (ИМТ) и сниженное значение суммы кожных складок по сравнению со сверстниками, родившимися с нормальными параметрами тела [51, 153, 166, 291, 292, 367]. Полагают, что дефицит массы тела, являющийся типичной особенностью низкорослых детей с ЗВУР допубертатного возраста [158, 216], может быть следствием проблем питания, вызванных резко сниженным аппетитом в первые 3 года жизни [54]. Как правило, низкорослость достоверно коррелирует с питанием: низкорослые дети с ЗВУР имеют сниженный аппетит по сравнению со здоровым контролем [54]. Помимо этого было показано, что концентрации лептина сыворотки у данной категории детей снижены [77].

В ранее проведенных исследованиях отмечено, что скорость костного созревания у низкорослых детей с ЗВУР младшего возраста замедлена и отстает от хронологического возраста [323, 360, 366]. По данным зарубежных авторов, отставание костного возраста от хронологического у данной категории детей в среднем составляет 1 год [53]. Известно, что степень костного созревания, отрицательно коррелируя с ростовым потенциалом, имеет важное значение в прогнозировании конечного роста у детей. Изучая костное созревание, некоторые

исследователи зачастую наблюдали спонтанную прогрессию костного созревания у нелеченых детей с ЗВУР старше 6-10-летнего возраста, что к началу полового созревания приводило к нивелированию его отставания от хронологического возраста, при этом задержка в росте сохранялась [118, 142, 323, 366].

Половое развитие

Некоторые исследователи свидетельствуют о том, что большинство низкорослых детей с ЗВУР вступают в период полового развития в нормальные для общей популяции сроки [270, 142, 171, 321], другие отмечают, что половое развитие у данной категории детей зачастую ускорено, его продолжительность уменьшена, амплитуда пубертатного ростового скачка снижена или пубертатное ускорение роста полностью отсутствует. [42, 174]. Так, у девочек, менархе наступает на 5-10 месяцев раньше, чем в среднем в популяции. Данные отклонения могут привести к низкому конечному росту [42, 70, 94, 265, 339, 340]. Вместе с тем, изменения времени начала пубертата у детей с ЗВУР, вероятно, могут быть связаны не только с самим фактом рождения с низкими параметрами тела, но и многими иными факторами, включая этническую принадлежность, особенности питания, а также другие, не столь очевидные влияния. У девочек с ЗВУР, которые в первые годы жизни демонстрируют быстрый набор роста и массы тела, более вероятно наступление преждевременного адренархе [142, 176, 250].

Проведенный мета-анализ 20 исследований показал более раннее начало полового развития у детей с ЗВУР, особенно среди девочек, помимо этого, у девочек с ЗВУР наблюдается более раннее наступление менархе [121]. Вместе с тем, большинством авторов признается недостаточность доказательной базы и необходимость проведения длительных исследований с большим количеством участников.

В литературе имеются немногочисленные сведения о том, что среди мальчиков с ЗВУР частота встречаемости гипоспадии и крипторхизма больше, чем в общей популяции [173].

Пропорции телосложения

Отмечено, что нелеченные низкорослые дети с ЗВУР по сравнению со здоровыми сверстниками часто имеют маленький размер головы и стоп, узкие плечи и таз [288], хотя в среднем (и у большинства) эти показатели находятся в пределах нормальных значений. Обращают на себя внимание мелкие черты лица [288]. Время появления и смена зубов, как правило, происходит в обычные сроки [131].

Риск развития метаболического синдрома

Эпидемиологические исследования показали, что люди с ЗВУР, в зрелые годы жизни имеют повышенный риск развития метаболического синдрома: сочетание сахарного диабета 2 типа, гипертензии, высокого ИМТ [62, 63, 161, 169, 217]. На сегодняшний день большинством авторов признается факт, что такая ассоциация в большей степени характерна для тех, у кого в постнатальном периоде наблюдалась быстрая прибавка массы тела [60, 73, 159, 240, 241, 246, 253], при этом отмечено, что между массой тела при рождении и ИМТ в зрелые годы существует лишь слабо положительная корреляция [281]. Показано, что низкая длина и/или масса тела при рождении – сам по себе независимый фактор повышенного риска развития инсулиновой резистентности во второй половине жизни человека [14, 180, 217, 218]. Было обнаружено, что при сравнении со здоровыми низкорослыми сверстниками, дети с ЗВУР имеют более высокие концентрации инсулина натощак и сниженную чувствительность к инсулину [111, 359]. В исследовании, в котором приняли участие 29 детей с ЗВУР (группа 1) и 24 ребенка с нормальными параметрами тела при рождении (группа 2), Veening MA с соавторами продемонстрировали значительное снижение инсулиновой чувствительности в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p = 0.009$) [337]. Также было показано, что среди детей с ЗВУР более низкую инсулиновую чувствительность имеют дети с избыточным весом ($\text{ИМТ} > 17 \text{ кг/м}^2$) и постнатальным ускорением в росте по сравнению с худыми детьми, имевшими сниженный ростовой скачок, или с детьми, у которых постнатального ускорения в росте не наблюдалось [244]. Эти данные свидетельствуют о том, что развитие инсулиновой резистентности у детей с

ЗВУР связано с избыточным весом/ожирением: дети с быстрым нарастанием массы тела демонстрируют низкую чувствительность к инсулину [18, 337]. В своем исследовании (82 ребенка с ЗВУР), Cianfarani с соавторами пришли к выводу, что развитие инсулиновой резистентности не связано с выраженностью постнатального ускорения в росте [98].

Несмотря на множество опубликованных работ, на сегодняшний день, нет веских доказательств, того, что среди детей с ЗВУР сахарный диабет 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия или артериальная гипертензия встречаются более часто, чем в популяции здоровых сверстников, родившихся с нормальными параметрами тела [273, 338]. Все наблюдения касаются лиц старшего возраста [108].

Хотя в некоторых исследованиях (109, 154, 218, 224, 315), получены доказательства наличия метаболических факторов риска от детства до взрослой жизни, убедительных данных о сугубом влиянии на метаболические риски факта задержки внутриутробного развития, нет. Как и в общей детской популяции, ускоренное увеличение массы тела и ожирение, вероятно, являются главными триггерными факторами будущих метаболических проблем [156, 236, 239, 273]. До сих пор нет данных как о распространенности ЗВУР при детском ожирении, так и о распространенности ожирения среди детей с ЗВУР.

Таким образом, в настоящее время нет единой точки зрения на вопрос влияния ЗВУР на будущие метаболические риски. Большинство проведенных исследований немногочисленны и непродолжительны. Тем не менее, предполагается, что дети с ЗВУР, не имевшие постнатального ростового скачка, как правило, имеют низкий риск развития сахарного диабета в дальнейшей жизни. Помимо этого, на сегодня признанным является мнение о том, что любой риск развития метаболических нарушений, связанных с ЗВУР, может быть усилен присутствием других факторов риска, таких как избыточная масса тела, этническая принадлежность и отягощенная наследственность [156, 236, 239, 273].

Состояние головного мозга по данным МР-томографии

Одной из актуальных проблем современной педиатрии являются последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Частота обнаружения гипоксически-ишемических повреждений головного мозга составляет в развитых странах 1 – 6 случаев на 1000 новорожденных, рожденных в срок [162], в развивающихся странах она может достигать 26 случаев на 1000 доношенных новорожденных [204]. По данным отечественной литературы гипоксически-ишемические повреждения головного мозга наблюдаются в 15-30% случаев [3]. Важнейшим фактором риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии признается ЗВУР [204]. Наиболее уязвимыми структурами головного мозга являются структуры с высоким уровнем метаболизма, к ним относятся кортикальные нейроны и нейроны базальных ядер, субкортикальное белое вещество [36, 335]. Последствиями данных повреждений могут быть такие тяжелые инвалидизирующие заболевания, как детский церебральный паралич (ДЦП), симптоматические формы эпилепсии и органические формы слабоумия [145].

Работ, касающихся состояния головного мозга у доношенных детей с ЗВУР в литературе крайне мало. Имеются отдельные данные о вкладе ЗВУР в уменьшение объема головного мозга [126]: в нескольких исследованиях у недоношенных детей с ЗВУР было продемонстрировано уменьшение общего мозгового объема [123, 329, 330], которое наблюдалось преимущественно у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела [123].

Исследований морфоструктурных особенностей головного мозга у доношенных низкорослых детей с ЗВУР, не умевших постнатального ростового скачка, найти не удалось.

Психологические особенности детей с ЗВУР

В мире проведено несколько исследований, свидетельствующих о том, что дети с ЗВУР обладают некоторыми психологическими особенностями. По сравнению со сверстниками, родившимися с нормальными параметрами тела, дети с ЗВУР могут

иметь более низкий уровень достижений, знаний и навыков [225, 313, 350], более высокий уровень поведенческих проблем [274, 278] и дефицит внимания [279].

Факт рождения с низкой длиной и/или массой тела может быть ассоциирован с повышенным риском субнормального интеллектуального, психологического развития и гиперактивности, приводящим к более скромным школьным достижениям [168, 206, 263, 304-306]. Доказано, риск возникновения психосоциальных проблем выше у тех детей, у которых не наблюдалось спонтанного ростового скачка в раннем детстве [227, 305-306], что безусловно обусловлено психологическими проблемами, вызванными низкорослостью.

Показано, что масса тела при рождении ассоциирована с уровнем ИФР1 [132], вместе с тем, ведется полемика о роли метаболизма глюкозы, инсулина, ИФР1 и ИФР2 на развитие ЦНС и когнитивную функцию [66, 352]. Более того, такие факторы риска ЗВУР, как неадекватное питание, курение и злоупотребление матерью алкоголем влияют на плод, вероятно, снижая концентрацию глюкозы в головном мозге и воздействуя на функцию инсулиноподобных факторов роста [127, 300], что, теоретически, может объяснить связь между изменениями когнитивной функции и малыми размерами тела при рождении.

В современном мире существует негативное отношение к низкорослым людям. Имея не только маленький рост, но и значительный дефицит массы тела, низкорослые дети с ЗВУР отличаются от сверстников сниженной самооценкой, что может стать причиной появления у них чувства неуверенности, излишней ранимости и униженного положения в обществе [137]. van der Rijden-Lakeman с коллегами показали, что низкорослые дети с ЗВУР находятся на более низкой ступени социальной лестницы, имеют более низкие атлетические способности и более низкую самооценку по сравнению со сверстниками [278]. В другом исследовании было продемонстрировано, что рост может влиять на успеваемость как в начальной, так и в средней школе, что особенно характерно для мальчиков [344]. Длительное наблюдение за людьми с ЗВУР не выявило различий по уровню занятости, семейного положения или удовлетворенности жизнью по сравнению с

людьми, родившимися с нормальными параметрами тела. Тем не менее, эти люди занимают более низкие профессиональные позиции и имеют значительно более низкий материальный доход [313].

Таким образом, задержка физического развития в группе детей с ЗВУР имеет огромное психосоциальное значение и вызывает у них значительные проблемы коммуникации и социализации не только в детстве, но и в последующие взрослые годы жизни, являясь причиной чувства неуверенности и низкой самооценки.

Диагностика низкорослости, обоснование и цели терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР

Диагностика

В соответствии с консенсусом международного педиатрического эндокринологического общества и международного общества исследований соматропина, диагноз выраженной постнатальной задержки роста у детей, рожденных с ЗВУР, базируется на следующих факторах: длина тела и/или масса тела при рождении ниже -2 SD (3 перцентили) относительно референсных данных для соответствующего гестационного возраста и пола, SDS роста ≤ -2 в возрасте 2 года и старше, недостаточный спонтанный ростовой скачок или его отсутствие в течение первых 2-х лет жизни, при условии исключения всех других причин низкорослости. Помимо этого, принимаются во внимание такие факторы, как отсутствие ростового скачка, сочетающегося с SDS скорости роста < 0.0 и SDS роста более, чем на 1.5 SD ниже средне-родительского роста[99].

Обоснование

Первые попытки лечения низкорослых детей с ЗВУР начали предприниматься почти 40 лет назад [208, 322, 324, 369]. Это привело к официальному одобрению в 2001 году применения соматропина при низкорослости, обусловленной ЗВУР Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, Food and Drug Administration) и несколько позднее, в 2003 году - Европейским агентством Оценки

Лекарственных препаратов (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) (табл 2).

В США для терапии соматропином получили одобрение низкорослые дети с ЗВУР, не имеющие спонтанного постнатального ускорения в росте, которым были исключены все других возможные причины низкорослости, минимальный хронологический возраст которых 2 года. В Европейском Союзе для лечения гормоном роста одобрены низкорослослые дети с ЗВУР, минимальный хронологический возраст которых - 4 года. Между Европейским Союзом и США существуют различия и в рекомендуемых дозах соматропина (табл. 2).

Таблица 2

Применение гормона роста у низкорослых детей с ЗВУР (одобренные показания)

	FDA 2001	EMEA 2003
Хронологический возраст на начало терапии (годы)	2	4
SDS роста на начало терапии	не определено	-2.5 SD
Скорость роста до терапии	отсутствие ростового скачка	< 0 SD для соответствующего возраста
SDS роста относительно SDS средне-родительского роста	не определен	SDS роста более, чем на 1 SD ниже SDS средне-родительского роста
Доза (мкг/кг/день)	70	35

В ранее проведенных исследованиях у детей с ЗВУР продемонстрирован широкий спектр изменений оси СТГ-ИФР1, указывающих, вероятно, на разнородность механизмов низкорослости [42, 98, 326], при этом статус оси СТГ-ИФР при рождении или в раннем послеродовом периоде не прогнозирует сценарий более позднего роста [220]. Более того, у низкорослых детей, не имевших спонтанного постнатального ускорения роста, вероятна комбинация нескольких различных

изменений соматотропной оси. В связи с этим предполагается, что экзогенное введение соматропина у таких детей способно индуцировать ростовой скачок посредством преодоления, вероятно имеющейся/ихся, резистентности/ей внутри оси СТГ-ИФР.

Предполагается, что ростовой ответ на терапию соматропином у низкорослых детей с ЗВУР может быть схож с ответом детей как с дефицитом гормона роста (ДГР), так и без него [57, 101, 292, 368], в связи с чем терапия соматропином у данных детей может рассматриваться вне зависимости от СТГ-статуса, определяемого посредством проведения СТГ-стимуляционных тестов.

Цели терапии соматропином

Целями лечения детей с ЗВУР гормоном роста, как и лечения детей с иными вариантами низкорослости, являются нормализация роста, поддержание нормальных темпов роста в детстве и достижение конечного роста в пределах нормальных популяционных значений.

Оптимальные сроки начала терапии соматропином

Вопрос о начале терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР рассматривается после истечения времени развития спонтанного постнатального ускорения в росте, обычно, после 2-3-летнего возраста, у недоношенных детей, возможно, и в более поздние сроки [218]. Как и при ДГР, эффективность терапии при условии ее начала в более старшем возрасте, значительно ниже [88].

Краткосрочные исследования эффективности применения соматропина у низкорослых детей с ЗВУР

В нескольких контролируемых клинических исследованиях было продемонстрировано, что кратковременная терапия соматропином у низкорослых детей с ЗВУР способна приводить к значительному ускорению линейного роста, тогда как в контрольных группах с [93] или без инъекций плацебо [36, 76, 134, 354, 364] улучшения ростовых показателей не наблюдается. Нелеченые ГР дети, имея низко-нормальную скорость роста, отсутствие ускорения темпов роста и низкую

прибавку массы тела, остаются низкорослыми [76]. В отличие от них дети, в течение 2-3 лет получавшие терапию соматропином, демонстрируют увеличение скорости роста, уменьшение отставания в росте и увеличение массы тела [76, 186, 294-296, 342, 364].

При лечении низкорослости, обусловленной ЗВУР, во многих исследованиях выявлен дозо-зависимый ростовой эффект соматропина [76, 93, 134, 186, 292, 317, 354, 364]. Мета-анализ четырех рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований (суммарно 244 низкорослых допубертатных ребенка с ЗВУР) продемонстрировал дозозависимое увеличение в росте: за 2 года терапии соматропином в дозах 0.033, 0.067 и 0.10 мг/кг/сутки Δ SDS роста оказалась 1.1, 1.7 и 2.5, соответственно [364]. У детей, рандомизированных в группу без лечения, изменений SDS роста не наблюдалось [364].

Horikawa с коллегами сообщили о дозозависимом увеличении SDS роста у японских низкорослых детей с ЗВУР в течении 3 лет терапии соматропином [170]. Среднее увеличение SDS роста (Δ SDS роста) составило у мальчиков 0.46, 0.67 и 0.94, у девочек – 0.49, 0.79 и 0.93 в группах, получавших соматропин в дозах 0.025, 0.045-0.050 и 0.09-0.10 мг/кг/сутки, соответственно. Через 3 года терапии доля детей, нормализовавших свой рост (SDS роста > -2) оказалась 55%, 77% и 71% в каждой из этих групп, соответственно.

Кратковременное лечение соматропином легко переносится и имеет хороший профиль безопасности [36, 76, 170, 342, 364].

Результаты многолетнего применения гормона роста

Одно из первых многоцентровых, рандомизированных, дозозависимых исследований результатов длительного применения соматропина у 79 низкорослых детей с ЗВУР допубертатного возраста стартовало в 1990 году [292]. Помимо ростового эффекта, в нем исследовалось влияние длительного лечения гормоном роста на композиционный состав тела, метаболизм, пубертатное и психосоциальное развитие данных детей. Пациенты (девочки в возрасте 3-9 лет и

мальчики в возрасте 3-11 лет) с и без аномалий оси СТГ-ИФР были рандомизированы в одну из двух дозовых групп (0.033 или 0.067 мг/кг/сут., вводимого ежедневно вечером, подкожно). Основными критериями включения были: рост при рождении ниже 3-й перцентили (SDS < -1.88) для соответствующего гестационного возраста и недостаточный постнатальный ростовой скачок (рост ниже 3-й перцентили в течение первых 2-х лет жизни и позднее, скорость роста в пределах 50-й перцентили для соответствующего хронологического возраста). Все дети были допубертатного возраста (стадия полового развития по Tanner 1 или объем тестикул менее 4 мл). Рост измеряли в течение всего исследования каждые 3 месяца. Терапия ГР была непрерывной и длилась до достижения конечного или околоконечного роста (скорость роста менее 0.5-2 см/6 месяцев). Контроля без лечения в исследовании не было. Исходно, группы между собой не различались [292]. «Костный возраст» подсчитывался методом Tanner and Whitehouse [325]. Средняя SDS роста при рождении составила -3.65, что было гораздо ниже требуемого значения по данному критерию включения (< -1.88). Несмотря на критерий включения (SDS роста на момент включения < 1.88, соответствующего хронологического возраста и пола), дети имели выраженное отставание в росте: SDS роста на момент включения: -3.0. ДГР не был критерием исключения, максимальное стимулированное значение СТГ < 10.0 нг/мл получено у 27 (34%) из 79 детей. Пять человек были исключены из исследования по причине низкой комплаентности и, возможно, нечувствительности к гормону роста. Их данные в статистический анализ включены не были.

Терапия в течение 5 лет продемонстрировала впечатляющие результаты: SDS роста значительно увеличился по сравнению с базальным значением ($p < 0.001$), практически каждый леченый ребенок достиг роста в пределах здоровой детской популяции, а средний SDS роста в обеих группах соответствовал нормальным популяционным значениям и находился в рамках SDS целевого среднеродительского роста [292]. У детей, оставшихся в ходе исследования допубертатными, на фоне большой дозы соматропина 0.067 мг/кг/сутки наблюдалось значительно большее увеличение SDS роста, чем в группе,

получавшей меньшую 0.033 мг/кг/сутки ($p < 0.001$), тогда как достоверных различий в темпах роста у пубертатных детей, получавших разную дозу, не наблюдалось. Данное наблюдение продемонстрировало крайнюю важность раннего (насколько это возможно) начала терапии ГР, что впоследствии было доказано и другими исследователями [171-172, 288].

Схожее дозозависимое увеличение роста было получено и на фоне 6-летней терапии соматропином, с достоверно большим эффектом у детей, получавших ГР в дозе 0.067 мг/кг/сутки по сравнению с 0.033 мг/кг/сутки [291]. У всех мальчиков рост на момент окончания исследования оказался выше 3-й перцентиля, у 28 из 39 мальчиков рост был выше 10-й, у 7 – выше 50-й перцентиля. Эффект лечения девочек оказался схожим [291]. Результаты исследования Sas T. с соавторами согласуются с данными другого исследования [288].

Проведя эпи-анализ результатов 6-летней терапии ГР 4-х рандомизированных многоцентровых исследований, de Zegher с коллегами сообщили о существенном увеличении SDS роста от -3.4 до -0.6 на фоне терапии соматропином в дозе 0.033 мг/кг/сутки и от -4.0 до -0.3 - в дозе 0.067 мг/кг/сутки [365]. В исследовании Sas T. с соавторами не было получено различий в ростовом ответе между детьми, имеющими (27/79, 34%) и не имеющими ДГР [288]. Это наблюдение было подтверждено и в других исследованиях [134, 368], предполагая, что ростовой ответ у детей с ЗВУР не ассоциирован с уровнями стимулированного в ходе провокационных тестов СТГ. Помимо этого, в литературе имеются сведения об отсутствии различий в ростовом ответе между детьми с и без признаков синдрома Сильвера-Рассела [40].

В поздних исследованиях были получены более скромные результаты, но и они подтвердили эффективность применения терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР. Так, в недавно опубликованном многоцентровом японском исследовании (2009-2018) за 4.29 лет терапии соматропином удалось увеличить SDS роста от -2.03 ± 0.77 до $+0.85 \pm 0.72$ [171].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что доза соматропина является важнейшим предиктором эффективности ростового ответа в течение первого года лечения [275], однако при длительном применении дозозависимый эффект ГР становится не столь существенным [260].

Долговременные исследования эффективности ГР у детей с ЗВУР

Результатом длительного применения ГР явилась нормализация конечного роста у большинства низкорослых детей с ЗВУР [260]. В данном исследовании длительная терапия соматропином привела к достижению конечного роста в пределах нормальных популяционных значений (> -2 SD) у 85% детей и в пределах целевых генетически прогнозируемых значений - у 98% [260]. В среднем, через 7.8 лет 54 ребенка [28 детей из группы, получавшей соматропин в дозе 0.033 мг/кг/сутки (группа I) и 26 – в дозе 0.067 мг/кг/сутки (группа II)], включенных в исследование, достигли конечного роста [260]. SDS конечного роста в среднем составил в группе I: -1.1 ± 0.7 и в группе II: -0.9 ± 0.8 . В обеих группах наблюдалось значительное улучшение SDS роста по сравнению с исходными значениями ($p < 0.0001$), при этом достоверных различий по SDS конечного роста между группами получено не было, что свидетельствовало об эффективности обеих доз ГР у большинства детей. Группы I и II сравнивали с контрольной группой ($N = 29$, на момент начала исследования различий между контрольной и дозовыми группами не было), в которой дети не получали лечение ГР. В группе контроля средний SDS конечного роста составил: -2.3 ± 0.7 и был достоверно ниже, чем в группах на лечении ($p < 0.001$). В течение первых нескольких лет терапии ГР, у низкорослых детей с ЗВУР наблюдалась нормализация роста, при дальнейшем лечении – сохранение в норме ростовых показателей вплоть до достижения конечного роста. Данные, полученные van Pareren Y. с соавт. [260] согласуются с результатами других длительных исследований.

Эпи-анализ 4-х рандомизированных многоцентровых исследований длительного, в течение 6 лет, применения ГР показал среднее увеличение роста на 2.0 SD при дозе соматропина 0.033 мг/кг/сутки и на 2.7 SD - при дозе 0.067 мг/кг/сутки [365].

Надо отметить, что данные о конечном росте на фоне длительной терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР до сих пор остаются крайне ограниченными. Опубликованные результаты влияния терапии ГР на конечный рост у данной когорты детей суммированы в **таблице 3**.

Таблица 3

Сравнение результатов конечного роста низкорослых детей с ЗВУР на фоне длительной терапии гормоном роста

	N	Доза ГР (мг/кг/сут.)	Возраст на момент начала терапии (годы)	SDS роста на момент начала терапии	SDS конечного роста
Coutant R., et al., 1998 [106]	70	0.020	10.7 ± 2.5	-2.9 ± 0.8	-2.0 ± 0.7
Zucchini S., et al., 2001 [373]	29	0.032	10.9 ± 0.4	-2.3 ± 0.1	-1.7 ± 0.2
Van Pareren Y., et al., 2003 [260]	54	0.033 или 0.067	8.1 ± 1.9	-3.0 ± 0.7	-1.1 ± 0.7 -0.9 ± 0.8
Dahlgren J., et al., 2005 [114]	77	0.033	10.7 ± 2.5	-2.8 ± 0.7	-1.2 ± 0.7
Rosilio M., et al., 2005 [283]	35	0.067	9.6 ± 0.9	-2.6 ± 0.5	-2.0 ± 0.8
Tanaka T., et al., 2015 [321]	11	0.033/0.067	7.2 (м) 5.5 (ж)	-3.5 -3.5	-1.9 -1.7
M. Thomas M., et al., 2018 [327]	47	0.042 ± 8.4	10.1 ± 2.8	-3.2 ± 0.6	-2.1 ± 1.0
Horikawa R., et al., 2020 [171]	32	0.248 ± 0.068 (1-й год) 0.061 ± 0.071 (2-7-й год)	10.8 ± 2.1	-2.9 ± 0.4	-2.0 ± 0.8

В представленных исследованиях Δ SDS роста составило от 0.6 до 1.9. Ограниченное влияние соматропина на конечный рост было продемонстрировано в двух нерандомизированных исследованиях: Δ SDS роста колебалась между 0.5 и 0.9 [106, 373]. В большом наблюдательном исследовании (N = 77) Dahlgren J. с соавторами сообщили о выраженном улучшении конечного роста на 1.3 SD (9 см)

по сравнению с прогнозируемым до начала терапии соматропином конечным ростом [114]. В исследовании Rosilio M. с соавторами Δ SDS конечного роста по сравнению с исходной составила лишь 0.5 ± 0.9 SD [283]. Низкая эффективность терапии ГР в данной работе, вероятно, связана с тем, что после 3 лет лечения был сделан перерыв в лечении продолжительностью в несколько лет.

Скромные результаты лечения в исследованиях Coutant R. с соавторами [106] и Zucchini S. с соавторами [373] по сравнению с исследованием van Pareren Y. [260], где Δ SDS роста составила 1.8 - 2.1, вероятно связаны с тем, что в работе van Pareren Y. на момент начала лечения соматропином дети были меньшего возраста, а длительность терапии - больше. Помимо этого, в работе Coutant R. применялись более низкие дозы ГР (0.020 мг/кг/сут).

Dahlgren J. с соавторами [114] сообщили о влиянии на успешность терапии соматропином ее продолжительности в допубертатном возрасте. Так, Δ SDS роста у детей, получавших ГР более 2 лет до начала полового развития составила 1.7 (12 см) по сравнению с 0.9 (6 см) у тех, кто до пубертата лечился менее 2 лет. Аналогичные результаты были получены в более позднем исследовании Horikawa R. с соавторами, в котором приняло участие 433 низкорослых ребенка (2008-2019гг) [171]. Множественный регрессионный анализ, проведенный в рамках недавно опубликованного исследования, продемонстрировал значительно меньшую эффективность терапии соматропином у пубертатных (на момент начала лечения) детей, лиц женского пола, а также детей, которые на момент исследования имели меньшую массу тела [327]. SDS конечного роста больше -2 SD и выше нижней границы для средне-родительского роста был достигнут у 28% и 70% пубертатных детей, соответственно; 44% и 67% - допубертатных. Авторами выявлена положительная корреляция между SDS роста на момент начала лечения и SDS конечного роста [327].

Предикторы ростового ответа на терапию гормоном роста

К несомненным факторам, определяющим величину ростового ответа на терапию ГР, относятся: хронологический возраст на момент начала терапии, доза

соматропина, а также индивидуальный (относительно средне-родительского) дефицит роста.

Хронологический возраст на момент начала терапии

Хронологический возраст на момент начала терапии соматропином, так же как и при других вариантах низкорослости, несомненно важнейший фактор, влияющий на величину ростового ответа у детей с ЗВУР [78, 321, 365]. Так, в датском исследовании Sas с соавторами показали, что улучшение линейного роста в течение 5 лет лечения соматропином отрицательно коррелирует с исходным хронологическим и костным возрастом [292]. Boguszewski с соавторами, применяя линейный регрессионный анализ, продемонстрировали, что хронологический возраст на момент начала терапии ГР – важнейший предиктор увеличения SDS роста в первые 2 года лечения [78]. Схожие результаты были получены в ряде других статей [42, 275, 321, 365].

Доза гормона роста

В датском исследовании дети, которые получали ГР в большей дозе (0.067 мг/кг/сут.) продемонстрировали лучший ростовой эффект по сравнению с теми, кто получал меньшую дозу (0.033 мг/кг/сут.) [288]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, где более значимый ростовой эффект был получен при применении больших доз ГР [76, 276, 365]. Тем не менее, дозозависимый эффект лечения ГР в большей степени проявляется при небольшой длительности лечения. Эпи-анализ данных конечного роста показал, что различие в SDS конечного роста между детьми, получавшими лечение в дозах 0.033 и 0.067 мг/кг/сутки, составило 0.4 SD [365].

Индивидуальный дефицит роста

Индивидуальный (относительно средне-родительского) дефицит роста – еще один важный предиктор эффективности терапии ГР. Ранее было показано, что чем больший дефицит роста имеет ребенок на момент начала лечения, тем выраженнее будет ответ на лечение соматропином [134, 165]. Анализируя

предикторы ростового ответа на ГР, Boguszewski с соавторами пришли к выводу, что важным показателем в прогнозировании ростового ответа на фоне терапии соматропином является SDS материнского роста [78].

Результаты, полученные в ряде исследований [36, 57, 76, 134, 186, 317, 365] послужили поводом для некоторых сомнений относительно эффективности терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР. Причина гетерогенного ростового эффекта, в частности ответ на вопрос: почему некоторые дети хуже отвечают на лечение соматропином по сравнению с другими, остается до сих пор неясным [310]. Не новость, что этиология ЗВУР может быть различной. В ряде исследований отмечено влияние на эффективность лечения соматропином исходных показателей оси СТГ-ИФР. Имеются данные о том, что ростовой ответ на ГР ассоциирован с исходным уровнем ИФР1 [78]. de Zegher F. с коллегами отметили связь более выраженного ростового ответа с низкими спонтанными концентрациями ночного профиля СТГ и низкими исходными значениями ИФР1 [371]. Высказано предположение, что эффект терапии соматропином в большей степени прогнозируют спонтанные, нежели стимулированные параметры соматотропной оси [371]. Другими авторами связь исходных концентраций СТГ, ИФР1 и ИФРСБЗ с эффективностью лечения ГР не выявлена [220].

Таким образом, вероятность существования широкого спектра повреждений соматотропной оси у детей с ЗВУР, может объяснить гетерогенность ростового ответа на терапию ГР и необходимость индивидуального дозирования у этой категории детей.

Прерывание терапии гормоном роста

Результаты многих исследований [114, 288, 327, 365] свидетельствуют о том, что длительная терапия ГР у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, улучшает рост в детстве и нормализует конечный рост. Прерывание лечения ГР до достижения конечного роста ассоциировано со снижением темпов роста и снижением потенциального успеха терапии [135, 186, 283, 365].

Влияние прерывистой терапии ГР на ростовой эффект продемонстрировано в контролируемом рандомизируемом исследовании Fjellestad-Paulsen А. с соавторами, в которое были включены 62 низкорослых ребенка с ЗВУР [135]. Дети в течение 3 лет непрерывно получали ГР в дозе 0.47 мг/кг/нед. (0.067 мг/кг/сут.), после чего терапия была приостановлена и в последующие 5 лет пациенты находились под наблюдением без лечения [135]. После 3 лет лечения общая прибавка SDS роста составила 2 SD, а средний рост оказался равным -1.3 SD. После отмены терапии наблюдалось значимое снижение темпов роста и нарастание отставания в росте. В других исследованиях на фоне прерывания лечения соматропином были получены схожие результаты [186, 283, 365].

Полученные данные свидетельствуют о том, что для получения максимального ростового эффекта, предпочтительна непрерывная терапия ГР до достижения конечного роста.

Иные аспекты терапии гормоном роста

Скелетное созревание

Процессы линейного роста и костного созревания у детей тесно взаимосвязаны. В норме у здоровых детей хронологический и костный возраст эквивалентны и на протяжении всего детства темпы хронологического и костного возраста одинаковы. Ускорение костного созревания может ограничить ростовой потенциал ребенка. Ранее было отмечено ускорение костного созревания при лечении большими дозами соматропина идиопатической низкорослости у детей [190]. В связи с этим, вопрос скорости костного созревания у детей с ЗВУР, получающих терапию ГР, является крайне актуальным.

Для низкорослых детей с ЗВУР характерно отставание, в среднем на 1-2 года, костного возраста относительно хронологического [53, 116]. Некоторые авторы указывают на ускорение костного созревания на фоне терапии ГР, темпы которого пропорциональны величине ускорения в росте [53]. Так, в открытом контролируемом многоцентровом исследовании дети, в течение 3-х лет получавшие ГР в дозе 0.033 мг/кг/сутки, нормализовали свой рост (SDS роста > -2)

[53]. В тоже время у них наблюдалось достоверное ускорение костного созревания по сравнению с группой, не получавшей лечение. Соотношение костный возраст/хронологический возраст (3 года лечения) достоверно коррелировало с динамикой роста ($r = 0.6$; $p < 0.001$). В группе нелеченого контроля к концу периода наблюдения изменений костного созревания не наблюдалось, но SDS роста остался ниже -2 SD. Данные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что на фоне терапии ГР наблюдается нормальная прогрессия костного созревания [53].

В датском исследовании скорость костного созревания оказалась схожей в обеих дозовых группах [288]. Ускорения костного созревания не наблюдалось. Согласуются с этими данными и результаты, полученные de Zegher с коллегами, которые продемонстрировали схожую скорость костного созревания в двух дозовых группах через 6 лет терапии в группах, получавших ГР в дозах 0.033 и 0.067 мг/кг/сутки [365]. Более того, через 6 лет терапии ГР в обеих группах костный возраст отставал от хронологического на несколько месяцев. Аналогичные результаты описаны и в более поздних исследованиях [133, 171, 242, 321]. Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют в пользу того, что у низкорослых детей с ЗВУР терапия гормоном роста не влияет на темпы естественного костного созревания [133, 317, 321, 365-366]. Тем не менее, большинством авторов высказывается мнение о недостаточности сведений о влиянии терапии гормоном роста на скорость костного созревания и необходимости накопления данных в дальнейшем.

Время начала полового развития

Рост и хронологический возраст на момент начала полового развития, а также длительность и величина пубертатного ускорения роста являются важнейшими определяющими конечного роста [318-319]. Данные о времени начала полового развития у низкорослых детей с ЗВУР ограничены. Некоторые авторы считают, что половое развитие у низкорослых детей с ЗВУР начинается в обычном возрасте [164], другие – что для них характерно ускоренное половое созревание [55, 174]. В

связи с этим, вопрос о влиянии терапии ГР на время начала пубертата, а следовательно, на длительность ростового периода у низкорослых детей с ЗВУР, является крайне актуальным.

Данные о половом развитии детей в общей популяции, полученные в 1997 году, принимаются за референсные [139]. Влияние терапии ГР на половое развитие 75 детей, включенных в исследование, исследовали Voonstra V. с коллегами [80]. Длительность терапии ГР до начала пубертата в среднем составила 4 года. У низкорослых мальчиков с ЗВУР, получавших лечение ГР в маленькой дозе (0.033 мг/кг/сутки), половое развитие в среднем началось позже, чем у мальчиков в контрольной группе, родившихся с нормальными параметрами тела (12 и 11.5 лет, соответственно). Достоверных различий в возрасте начала пубертата при сравнении здорового контроля со второй группой на лечении ГР (доза 0.067 мг/кг/сутки) также выявлено не было (табл. 4) [80].

Таблица 4

Данные о начале и длительности пубертата низкорослых детей с ЗВУР по сравнению со здоровыми детьми, родившимися с нормальными параметрами тела [80]

Данные: M ± SD		Доза ГР (мг/кг/сутки)		здоровый контроль
		0.033	0.067	
мальчики	возраст начала пубертата	12.0 ± 1.0	11.6 ± 0.7	11.5
девочки	возраст начала пубертата	10.9 ± 1.1	10.6 ± 1.2	10.7
	возраст менархе	12.9 ± 0.8	13.1 ± 1.3	13.2
	интервал: M2 - менархе	2.0 ± 0.9	2.3 ± 0.9	2.5

Низкорослые девочки, получавшие терапию соматропином не отличались от контрольной группы ни по возрасту наступления менархе, ни по временному интервалу между стадией развития молочных желез M2 и менархе. Показатели полового развития девочек, получавших лечение ГР, были сравнимы с данными нелеченых низкорослых девочек с ЗВУР [265]. Было показано, что длительность

пубертата и прибавка в росте за пубертатный период схожа в группах, получавших лечение ГР различными дозами (0.033 и 0.067 мг/кг/сут.) и в группе нелеченого контроля [223]. Полученные данные соответствуют результатам других исследований [57, 282, 365].

Индекс массы тела

Нелеченые дети с ЗВУР, как правило, имеют более низкий рост и массу тела по сравнению со сверстниками, родившимися с нормальными параметрами тела [51, 216, 291, 331]. На фоне длительной (в течение 6 лет) терапии ГР дозами 0.033 и 0.067 мг/кг/сутки, помимо значительного увеличения в росте, наблюдалось достоверное, относительно базального уровня, увеличение и нормализация ИМТ [291]. Помимо этих изменений, в литературе имеются сведения о снижении на фоне применения ГР уровней лептина и увеличении аппетита, на основании чего исследователи делают предположение, что у низкорослых детей с ЗВУР снижение концентрации лептина может приводить к повышению аппетита [317].

Углеводный обмен

В литературе имеются данные о сниженной инсулиновой чувствительности у низкорослых детей с ЗВУР [51, 337]. С другой стороны хорошо известно, что ГР, являясь контринсулярным гормоном, может влиять на углеводный обмен, индуцируя инсулиновую резистентность.

В некоторых исследованиях на фоне терапии ГР было отмечено увеличение уровней глюкозы и инсулина натощак, снижение чувствительности к инсулину [112, 261-262, 290, 371]. Sas T. с соавторами, однако, показали, что применение ГР в дозах до 0.067 мг/кг/сутки не оказывало негативного влияния на метаболизм глюкозы: средние уровни глюкозы оставались в пределах нормальных значений, у нескольких детей, исходно имевших нарушенную толерантность к глюкозе, повышения концентрации глюкозы зафиксировано не было [290]. Уровни HbA1c оставались в пределах нормальных значений, хотя через 6 лет терапии выявлено достоверное увеличение среднего уровня HbA1c по сравнению с базальным [290].

Van Pareren Y. с соавт. в своем исследовании показали дозозависимое увеличение уровней глюкозы натощак, наблюдаемое через 6 лет терапии ГР, хотя концентрация глюкозы и HbA1c оставались в пределах нормальных значений. Через 6 месяцев после прекращения лечения ГР (средний хронологический возраст 16 лет), значения HbA1c и концентрации глюкозы на фоне проведения орального глюкозо-толерантного теста оказались схожими с контролем [261].

Схожее обратимое увеличение концентраций инсулина на фоне терапии ГР было продемонстрировано и в других исследованиях [61, 76, 82, 171, 262, 368, 371]. Показана обратимость инсулиновой резистентности и при лечении других форм низкорослости, для которых рекомендовано применение супрафизиологических доз ГР, например, синдром Шерешевского-Тернера [222, 259, 287, 289]. Таким образом, нежелательное влияние ГР на углеводный обмен, встречающееся у низкорослых детей с ЗВУР, большинством исследователей признается как обратимое. Вместе с тем, поскольку у низкорослых детей с ЗВУР влияние ГР на глюкозу и инсулин может быть более выраженным, считается необходимым проведение мониторинга уровней инсулина натощак и гликированного гемоглобина как на фоне, так и после прекращения лечения соматропином [63, 218].

Профиль липопротеидов

Имеются данные об ассоциации ЗВУР с повышенным риском дислипидемии у людей относительно молодого возраста [324], что предполагает у них риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зрелые годы жизни. Данный факт объясняет существующее беспокойство относительно возможных рисков длительной терапии ГР, применяемой у низкорослых детей с ЗВУР.

Положительное влияние терапии соматропином на профиль липопротеидов сыворотки было показано в исследовании Sas T. с соавторами [37, 261]. Исходно средние уровни липидов были нормальными, тем не менее, на фоне терапии ГР наблюдалось их достоверное снижение. Помимо этого, на первом году лечения соматропином концентрации общего холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) значительно снизились и оставались стабильными в

дальнейшем, уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне терапии не менялись. На фоне лечения ГР наблюдалось достоверное снижение индекса атерогенности [291].

Динамика ИФР1 на фоне терапии гормоном роста

У низкорослых детей с ЗВУР уровни ИФР1 на фоне терапии ГР значительно повышаются [78, 260, 292]. Так, на фоне 5 лет лечения соматропином средний уровень SDS ИФР1 увеличился от исходного -1.2 до 1.7 ± 0.7 SD при применении дозы 0.033 мг/кг/сутки и от -0.9 до 2.0 ± 0.9 SD - при применении дозы 0.067 мг/кг/сутки. После прекращения терапии ГР средний SDS ИФР1 снизился до 1.0 ± 1.1 SD в группе с меньшей дозой и до 1.3 ± 1.2 SD – в группе с большей дозой ГР [260]. Существует сильная корреляция между степенью повышения уровня ИФР1 и величиной ростового ответа [78, 324]. Повышение значений ИФР1, вероятнее всего, является главным механизмом развития ускоренных темпов роста на фоне терапии ГР.

Онкологические риски

На сегодняшний день в литературе имеются единичные свидетельства того, что большая масса тела при рождении является независимым фактором риска неоплазий, в частности - рака молочной железы [37, 152]. Данных о влиянии низкой массы тела на риск развития неоплазий, в настоящее время нет. Однако, каждый факт появления онкологического заболевания на фоне применения гормона роста тщательным образом отслеживается. За все время применения терапии ГР, не было получено достоверных данных об увеличении онко-рисков у низкорослых детей с ЗВУР. Тем не менее, данный вопрос остается недостаточно изученным и крайне актуальным, в связи с чем, требует дальнейших наблюдений [100, 102].

Состояние молодых совершеннолетних с ЗВУР после прекращения терапии ГР

Имеются лишь единичные длительные наблюдения за состоянием молодых взрослых с ЗВУР, длительно получавших терапию соматропином в детстве. Одним

из них, является работа van Dijk M. с соавторами, где в течение 6.5 лет после прекращения длительной (7.3 ± 1.3 лет) терапии соматропином находились под наблюдением 37 молодых взрослых, а также 25 молодых взрослых с ЗВУР, не получавших гормон роста в детстве (контрольная группа). Контролируемые показатели, такие как уровень глюкозы и инсулина натощак, ИФР1, ИФРСБЗ и ИМТ, различий между группами не имели. Более того, у леченых молодых людей систолическое и диастолическое артериальное давление, а также общий холестерин сыворотки оказались ниже по сравнению с нелеченым контролем [122]. Полученные данные предполагают, что длительное лечение ГР в детстве не увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома у молодых совершеннолетних, имеющих в анамнезе ЗВУР.

В целом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности терапии гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР [113, 171, 295, 320]. Тем не менее, всеми авторами подчеркивается необходимость проведения дальнейших длительных кропотливых наблюдений за большими когортами детей на фоне лечения, и особенно за совершеннолетними после прекращения терапии гормоном роста.

Глава II

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты исследований, проведенных автором с 2003 по 2019 годы. Полученные данные основаны на результатах обследования 321 низкорослого ребенка (163 мальчика/158 девочек), имевшего в анамнезе задержку внутриутробного развития и родившегося с маленькими параметрами тела относительно срока гестации. Из них 144 ребенка имели задержку внутриутробного развития в рамках синдрома Сильвера-Рассела (69 мальчиков/75 девочек), 177 детей с ЗВУР фенотипических признаков синдрома Сильвера-Рассела не имели. Возраст пациентов на момент первого обращения составил $3,79 \pm 2,28$ года. Соотношение мальчиков и девочек соответствовало 1:1, такое же соотношение наблюдалось как среди детей без, так и с синдромом Сильвера-Рассела.

Сведения о массе и длине тела при рождении, сроке беременности и течении беременности были собраны у всех 321 ребенка (общее количество беременностей 316, из них 4 многоплодные: 3 двойни и 1 тройня) по данным медицинской документации и из анамнестического опроса родителей.

Сведения о врожденных аномалиях и сопутствующих состояниях собраны у всех детей (N = 321) по данным медицинской документации.

Фенотипические особенности оценены у всех детей (N = 321) во время амбулаторных приемов или стационарного обследования в «НМИЦ эндокринологии».

Анализ скорости костного созревания проведен при первичном эндокринологическом обследовании у 287 низкорослых детей с ЗВУР (146 мальчиков/141 девочка; 129 с ССР/158 без ССР).

Время начала и продолжительность полового развития проанализированы в группе низкорослых детей с ЗВУР и достигших конечного роста (N = 113, 64 мальчика/49 девочек; 54 без ССР/59 с ССР).

Конечный рост низкорослых детей с ЗВУР, никогда не получавших ростоestimлирующую терапию гормоном роста проанализирован в группе из 113 человек (64 мужчины/49 женщины; 54 без ССР/59 с ССР).

Состояние системы СТГ-ИФР1 при низкорослости, обусловленной ЗВУР (базальная и стимулированная секреция СТГ, а также концентрация ИФР1) изучено у 253 человек (130 мальчиков/123 девочек, 133 без ССР/120 с ССР). Из этих детей у 63 человек (30 мальчиков/33 девочки, 34 без ССР/29 с ССР) дополнительно была оценена концентрация ИФР2 и ИФРСБЗ.

Состояние гипофизарно-тиреоидной системы проанализировано в группе из 321 человека.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнено у 88 детей (57 мальчиков/31 девочка, 41 без ССР/47 с ССР).

Концентрации кортизола и пролактина исследованы в группе из 318 детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР (183 мальчиков/135 девочек, 167 без ССР/151 с ССР).

Показатели углеводного обмена (глюкоза и иммунореактивный инсулин натощак, гликированный гемоглобин) исследованы в группе из 318 детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР (183 мальчиков/135 девочек, 167 без ССР/151 с ССР).

ИМТ и показатели липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) изучены на группе детей из 318 человек (183 мальчика/135 девочек, 167 без ССР/151 с ССР).

Уровни лептина оценены в группе детей из 113 человек (62 мальчика/51 девочка, 73 без ССР/40 с ССР).

МРТ головного мозга проведено 147 детям (75 мальчиков/72 девочки, 88 без ССР/59 с ССР).

Молекулярно-генетическое тестирование детей с синдромом Сильвера-Рассела для выявления нарушений метилирования *H19* и наличия однородительской дисомии хромосомы 7 проведено 61 ребенку (33 мальчика/28 девочки).

Исследование делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста проведено в группе из 110 пациентов: 28 детям с ЗВУР (17 мальчиков/11 девочек), не имевших фенотипических признаков ССР, а также 82 детям с соматотропной недостаточностью (63 мальчика/19 девочек), из которых 41 ребенок (31 мальчик/10 девочек) имели изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) и 41 ребенок (31 мальчик/9 девочек) – множественную недостаточность гормонов аденогипофиза (МДГА).

Анализ эффективности и безопасности применения гормона роста у низкорослых детей с ЗВУР.

Все пациенты лечение гормоном роста ранее не получали.

Эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста оценена у 14 детей (9 без ССР: 5 мальчиков/4 девочки; 5 с ССР: 2 мальчика/3 девочки). Расчетная доза соматропина 0,060 мг/кг/сут. Хронологический возраст на момент начала терапии составил $4,83 \pm 1,42$ лет. Визиты пациентов осуществлялись с периодичностью 1 раз в 6 месяцев \pm 1 месяц. После нормализации показателей роста (продолжительность терапии составила $2,08 \pm 0,27$ лет), по желанию родителей, лечение было завершено, после чего дети находились под наблюдением с той же периодичностью визитов к эндокринологу (1 раз в 6 месяцев \pm 1 месяц). Продолжительность наблюдения на фоне перерыва в лечении ГР составила $1,92 \pm 0,27$ лет.

Анализ конечного роста, достигнутого на фоне терапии гормоном роста (сравнение эффективности применения двух различных доз (0.033 мг/кг сут. и 0.060 мг/кг/сут.)) проведен в группе низкорослых детей с ЗВУР из 84 человек (46 мальчиков/38 девочек), из них 39 (21 мальчик/18 девочек) имели синдром Сильвера-Рассела, 45 (25 мальчиков/20 девочек) – не имели. Рост считался конечным достигнутым при снижении скорости роста на фоне терапии соматропином менее 2 см/год или закрытии эпифизарных зон роста: достижении костного возраста 15 лет у девочек и 17 лет у мальчиков. Хронологический возраст на момент начала терапии в общей группе $5,31 \pm 1,83$ лет, костный возраст - $3,19 \pm 1,98$ лет. Продолжительность непрерывной ростостимулирующей терапии соматропином в общей группе составила $7,64 \pm 2,00$ лет.

Анализ конечного роста детей с ЗВУР, достигнутого на фоне терапии гормоном роста, по сравнению с конечным ростом нелеченых детей с ЗВУР. Группу контроля «1» составили 113 низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе (64 мальчика/49 девочек, 54 без ССР/59 с ССР), никогда не получавшие терапию гормоном роста.

Анализ конечного роста детей с ЗВУР и детей с соматотропной недостаточностью, достигнутого на фоне длительной непрерывной терапии гормоном роста. Группу контроля «2» составили 163 ребенка с соматотропной недостаточностью (117 мальчиков/46 девочек, средний возраст на момент начала терапии $5,82 \pm 1,66$ лет, с «классическим» ДГР (выраженное отставание в росте: SDS роста $< -2,0$, максимальная стимулированная концентрация СТГ на стимуляционных пробах $< 7,0$ нг/мл, низкий уровень ИФР1). У 74 детей (45,40%, 60 мальчиков/14 девочек) на момент начала исследования имелся изолированный СТГ-дефицит, у остальных он сочетался с другими тропными недостаточностями. Все отобранные в группу контроля дети имели высокую приверженность к лечению, длительно и непрерывно получали ее с момента постановки диагноза, были компенсированы по имеющимся тропным недостаточностям. Расчетная доза соматропина соответствовала 0,033 мг/кг/сут.

Влияние терапии гормоном роста на половое развитие оценено у детей с ЗВУР, достигших конечного роста (N = 84).

Анализ гормонально-метаболических изменений на фоне длительной ростостимулирующей терапии гормоном роста проведен в группе из 59 низкорослых детей с ЗВУР, в течение 7 лет получавших терапию гормоном роста и регулярно наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В данную группу детей вошли 33 ребенка без ССР (19 мальчиков/14 девочек) и 26 детей с ССР (15 мальчиков/11 девочек), 26 детей получали лечение в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут., 33 ребенка – в дозе 0,060 мг/кг/сут. Контролировалась стабильность ТТГ, свТ4, кортизола (сыворотка, утро), ИФР1, пролактина, глюкозы (натощак), иммунореактивного инсулина (натощак), гликированного гемоглобина, лептина, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов.

Группа контроля состояла из 67 детей, регулярно наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, но не получавших лечение гормоном роста. Контрольная группа состояла из 32 детей без ССР (17 мальчиков/15 девочек) и 35 детей с ССР (16 мальчиков/19 девочек).

Гормонально-метаболические показатели как в лечебных группах, так и в контрольной группе оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев, в последующем – каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 7 лет.

Оценка состояния здоровья молодых взрослых с задержкой внутриутробного развития в анамнезе в течение 7 лет после прекращения длительной терапии гормоном роста проведена в группе из 48 молодых взрослых, родившихся с ЗВУР и имевших низкорослость в детстве. 27 человек: 14 человек без ССР (9 мужчин/5 женщин) и 13 человек с ССР (6 мужчин/7 женщин), в течение 7 лет, до достижения конечного роста, получали терапию гормоном роста и регулярно наблюдались в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В группу контроля вошли 21 молодых взрослых, родившихся с ЗВУР, имевших низкорослость в детстве, регулярно наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» Минздрава России, но не получавших лечение гормоном роста. Контрольная группа состояла из 14 человек без ССР (6 мужчин/8 женщин) и 7 человек с ССР (4 мужчины/3 женщины).

Гормонально-метаболические показатели (ТТГ, свТ4, глюкоза (натощак), гликированный гемоглобин, иммунореактивный инсулин (натощак), общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) как в лечебных, так и в контрольной группе оценивались исходно и в последующем ежегодно. Длительность наблюдения составила 7 лет.

Клиническое обследование

Общеклиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, жалоб, физикальный осмотр, оценку физического и полового развития, проведено всем пациентам (N = 321) в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Оценка физического развития осуществлялась на основании антропометрических показателей – роста и массы тела. **Рост** измерялся при помощи механического ростомера (Harpenster stadiometr, Holtain Ltd, UK) с точностью до 0,1 см. Для оценки отклонения роста пациента от среднего роста в популяции рассчитывался коэффициент стандартного отклонения **SDS** (Standard Deviation Score) по формуле: по формуле: $SDS = \frac{X - \text{ср}X}{SD}$, где X – рост пациента, срX – средний рост для данного хронологического пола и возраста, SD – стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола. Данная методика соответствует Международным Британским стандартам (Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH, 1970). **Масса тела** измерялась на электронных напольных весах, у детей младшего возраста, не начавших ходить – на детских электронных весах для новорожденных, показатели веса представлены с точностью до 0,1 кг. **Индекс массы тела** рассчитывался по формуле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Расчет **площади поверхности тела** проводился по формуле Мостеллера: $ППТ = 0,0167 * \text{масса тела (кг)}^{0,5} * \text{рост (см)}^{0,5}$. **Оценка полового развития** проводилось согласно классификации Tanner (1968). Объем тестикул у мальчиков оценивался с помощью орхидометра Prader.

Гормональные и биохимические методы

Определение концентрации гормонов и биохимических показателей проводилось в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак (не менее через 8 часов после приема пищи), используя венепункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров.

1. Определение ТТГ и свободного Т4 проводилось при помощи автоматизированной системы «Vitros» фирмы «Johnson & Johnson company» методом усиленной люминесценции. Определение СТГ и пролактина проводилось радиоиммунологическим методом при помощи системы «Immunometrix», используя I¹²⁵. Кортизол определялся радиоиммунологическим методом (RIA H3). Определение лептина проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). ИФР1 определялся специфическими RIA наборами. Для уровня ИРФ1 рассчитывался коэффициент стандартного отклонения (SDS) по формуле: $SDS = (\text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного возраста}) / \text{стандартное отклонение (SD)}$ для данного возраста. Определение иммунореактивного инсулина проводилось с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Уровни ИФР2 и ИФРСБ3 определялись специфическими RIA наборами. Определение СТГ проводилось радиоиммунологическим методом (RIA I¹²⁵). Для оценки соматотропной функции гипофиза использовался провокационный тест с клонидином и/или инсулином (в соответствии с критериями, прописанными в Национальном консенсусе по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков (2018)). В ходе теста с клонидином использовался Клофелин (АО Органика, Россия) в дозе 0,15 мг/м², заборы крови для определения уровня СТГ осуществлялись до, через 30, 60, 90 и 120 минут после приема клофелина per os. В ходе теста с инсулином использовался Actrapid HM (Novo Nordisk, Дания) в дозе 0,1 Ед/кг массы тела, заборы крови для определения уровня СТГ осуществлялись до, через 15, 30, 45, 60 и 90 минут после внутривенного введения инсулина. Исследования проводились в

утренние часы, натощак, используя венепункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров.

2. Определение концентрации **глюкозы** натощак проводилось гексокиназным методом. **Гликированный гемоглобин (HbA1c)** определяли с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Уровни липидов (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и триглицериды) определяли энзиматически-колориметрическим методом на приборе «Hitachi» (Япония).

3. Индекс инсулинорезистентности **HOMA-IR** (Homeostasis Model Assessment), разработанный D. Matthews [234, 346] вычислялся по формуле: $HOMA-IR = I_0$ (мкМЕ/мл) * G_0 (ммоль/л)/22,5, где I_0 – базальное содержание инсулина крови, G_0 - глюкоза плазмы натощак.

Индекс инсулинорезистентности **Caro** вычислялся по формуле: $Caro = G_0$ (ммоль/л) / I_0 (мкМЕ/мл), где I_0 – базальное содержание инсулина крови, G_0 - глюкоза плазмы натощак [89].

Индекс инсулинорезистентности **QUICKI** (Quantitative Insulin sensitivity Check Index, количественный индекс чувствительности к инсулину) вычислялся по формуле: $1/(\log(I_0) + \log(G_0))$, где I_0 – базальное содержание инсулина крови (мкМЕ/мл), G_0 - глюкоза плазмы натощак (мг/дл) [194]. Перевод глюкозы из ммоль/л в мг/дл осуществлялся по формуле: G_0 (ммоль/л) * 18 = G_0 (мг/дл).

Коэффициент атерогенности (**КА**) вычислялся по формуле: $КА = (ХС - ЛПВП)/ЛПВП$.

Метаболический индекс (МИ) – косвенный расчетный индекс, учитывающий изменения углеводного и липидного спектров одновременно, вычислялся по формуле: $МИ = (ТГ_0$ (ммоль/л) * G_0 (ммоль/л)/ $ЛПВП^2$ (ммоль/л), где ТГ – триглицериды, G_0 - глюкоза плазмы натощак, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности [26].

Инструментальные методы обследования

1. Рентгенография кистей с лучезапястными суставами проводилась в отделе лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Оценка

степени дифференцировки скелета проводилась по методу Tanner and Whitehouse (TW2) [325].

2. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась в отделе лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на томографе фирмы «Siemens Magnetom Impact» (Erlangen, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тесла. Для получения сагиттальных, фронтальных и аксиальных изображений применялись параметры TR/TF/FA = 330/12/70 (импульсные последовательности «турбоспин-эхо», взвешенные по T2. Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных. Исследование осуществлялось в положении пациента лежа на спине, без предварительной подготовки.

3. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на аппарате «Toshiba-77a» в реальном режиме времени с частотой датчика 3,5 Мгц. Расчет объема правой доли щитовидной железы проводился по формуле: V правой доли (см³) = ширина (см) * длина (см) * толщина (см) * 0,479. Аналогично рассчитывался объем левой доли. Расчет общего объема щитовидной железы проводился по формуле: Общий объем (см³) = V правой доли + V левой доли.

Молекулярно-генетические исследования

Выявление наличия однородительской материнской дисомии хромосомы 7 (ОРД7) и нарушений метилирования региона 11p15 проводилось в лаборатории эпигетики ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П.Бочкова». Для определения **однородительской материнской дисомии (ОРД) хромосомы 7** проведен микросателлитный анализ локусов критических районов 7q33-34 (D7S2519, D7S91824) и 7p12.1-12.3 (D7S2422, D7S1818). Анализ проведен стандартным методом ПЦР с последующей визуализацией продуктов реакции окраской нитратом серебра.

Определение метилирования района IGF2 (IGF2, H19) проводилось методом метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР).

Изучение делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста проводилось в отделе молекулярной биологии и генетики ФГБУ «ФНКЦ ФХМ ФМБА» России. Исследование гена рецептора гормона роста осуществлялось с использованием метода ПЦР-амплификации с последующим разделением и анализом фрагментов в агарозном геле.

Статистический анализ

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ STATISTICA 12 for Windows. Данные представлены в виде среднее±стандартное отклонение, медиана, минимум÷максимум ($M \pm SD$, Me min÷max). Равенство средних оценивалось с помощью дисперсионного анализа или по t-критерию Стьюдента. Критерий Стьюдента (в том числе парный критерий Стьюдента) использовался при сравнении количественных параметров и долей при характере распределения выборки, близкой к нормальной. Анализ качественных признаков проводился с применением χ^2 .

В группах с малым числом пациентов применялся точный критерий Фишера, непараметрический критерий Манна-Уитни, для анализа сравнения одной группы до и на фоне/после лечения применялся критерий Уилкоксона. Связь между различными показателями устанавливали с помощью стандартного корреляционного анализа. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости и различия гипотез считались достоверными при уровне значимости менее 0,05.

Глава III

Клинико-ауксологические особенности низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития

В ФГБУ ЭНЦ в 2003-2019 годах в рамках научного исследования «Ауксологические, гормонально-метаболические и молекулярно-генетические варианты различных форм низкорослости у детей. Возможности ростостимулирующей терапии» проводилось изучение различных аспектов низкорослости, обусловленной ЗВУР. С целью изучения клинико-ауксологических особенностей были проанализированы данные 321 низкорослого ребенка (163 мальчика/158 девочек), имеющих ЗВУР в анамнезе и родившихся с маленькими параметрами тела относительно срока гестации. Из общего числа детей 144 ребенка имели синдром Сильвера-Рассела (69 мальчиков/75 девочек), 177 детей – ССР не имели. В таблице 5 представлены данные о распределении обследованных детей по полу, наличию или отсутствию ССР.

Таблица 5

Распределение обследованных детей по полу, наличию/отсутствию синдрома Сильвера-Рассела

	всего		мальчики		девочки	
	N	%	N	%	N	%
ЗВУР без ССР	177	55,14	94	53,11	83	46,89
ЗВУР с ССР	144	44,86	69	47,92	75	52,08
Общая группа	321	100	163	50,78	158	49,22

Соотношение мальчиков и девочек в общей группе соответствовало 1:1, такое же соотношение наблюдалось как среди детей без, так и с ССР.

3.1 Особенности течения беременности у детей с ЗВУР

Обследованные дети были рождены от 1–6-й беременностей. Примерно половина обследованных детей - 47,0% (N = 151) были рождены от 1-й беременности.

Значительных различий между гендерными группами, а также между группами без и с ССР выявлено не было (Приложение, **табл. 6**).

Были проанализированы 316 беременностей, среди которых 4 многоплодные: 3 двойни и 1 тройня. Все дети с ССР были рождены от одноплодных беременностей. Патологическое течение беременности отмечено в 73,4% случаев (N = 232), в группе без ССР в 74,4% (N = 128), с ССР – в 72,2% случаев (N = 104). Среди неблагоприятно протекавших беременностей наиболее часто наблюдались: фето-плацентарная недостаточность (гипотрофия плода) - 76,3% случаев (N = 177), с одинаковой частотой в группах без и с ССР: 71,9 % (N = 92) и 81,7% (N = 85) соответственно, а также угроза прерывания беременности – 52,6 % случаев (N = 122). Последняя в группе без ССР наблюдалась в 2 раза чаще, чем при ССР: 70,3% (N = 90) и 30,8% (N = 32), соответственно. Сведения о токсикозе в I триместре имелись в 32,8% случаев (N = 76), в группе без ССР в 39,8% случаев (N = 51), в группе с ССР – в 24.0% (N = 25) (**рис. 3**).

В 30,6% случаев (N = 71) беременность протекала на фоне сопутствующей соматической патологии (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, хронический гепатит, хронический пиелонефрит, хронический энтероколит), гинекологической патологии (хронический аднексит, миома матки, эндометриоз, двурогая матка), анемии, в 23,3% случаев (N = 54) - на фоне инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, микоплазмоз, уреоплазмоз, инфекционный мононуклеоз, ОРЗ, грипп). В 6,0% случаев (N = 14) имелись сведения о курении во время беременности, в 1,7% (N = 4) - о злоупотреблении во время беременности алкоголем. В 56,5% (N = 131) наблюдалось сочетание нескольких неблагоприятных факторов (Приложение **табл.7**).

Анализ предшествующих беременностей (N = 169) показал, что в 42,6% (N = 72) они закончились самопроизвольными выкидышами, в 53,8% случаев (N = 91) – медицинскими абортами, в 12,4% (N = 21) имелись сведения об обоих исходах.

Шести беременностям (3,6%) предшествовали мертворождения (Приложение табл.8).

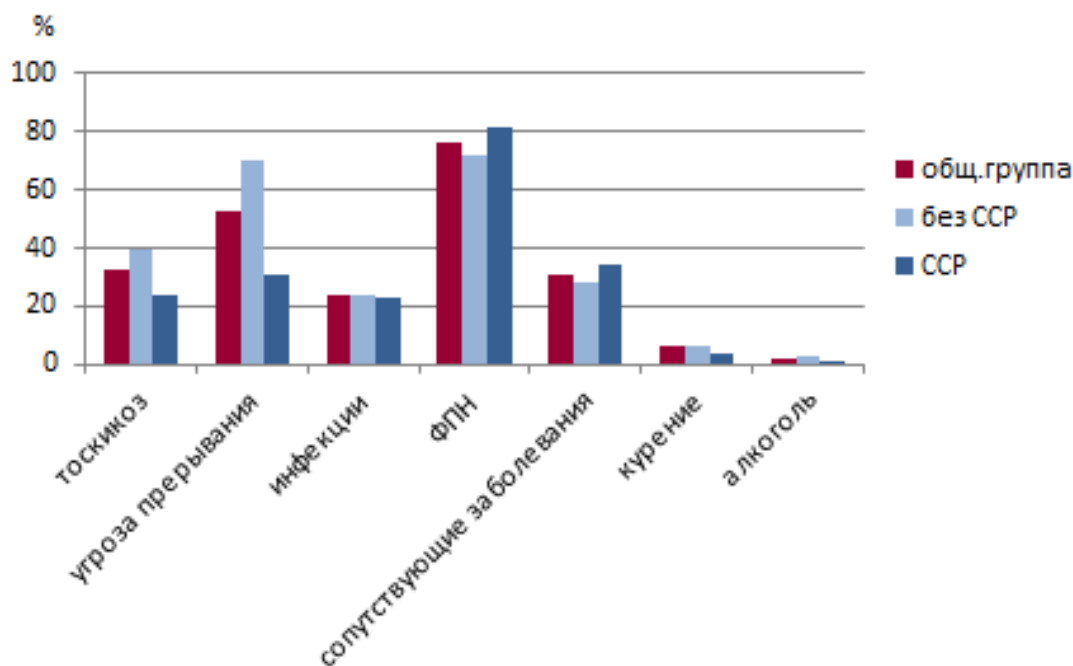


Рисунок 3. Частота неблагоприятных факторов при патологически протекавших беременностях

Неправильное положение плода было диагностировано в 14,3% (N = 46), одинаково часто в случаях без и с ССР (15,3% (N = 27) и 13,2% (N = 19)). Наиболее часто наблюдалось ягодичное – 74,0 % (N = 34), значительно реже поперечное – 13,0% (N = 6), ножное – 6,5% (N = 3) и тазовое - 6,5% (N = 3) (Приложение табл. 9). Значимых различий по частоте встречаемости неправильного положения плода между группами с и без ССР выявлено не было (рис. 4).

Оперативным родоразрешением закончились 73 беременности (23,1%), из них 47 (27,3%) в группе без ССР, 26 (18,1%) - с ССР.

Асфиксия в родах зафиксирована в 134 случаях (41,7%), с одинаковой частотой в группах без и с ССР: 40,1% (N = 71) и 43,4% (N = 63) соответственно.

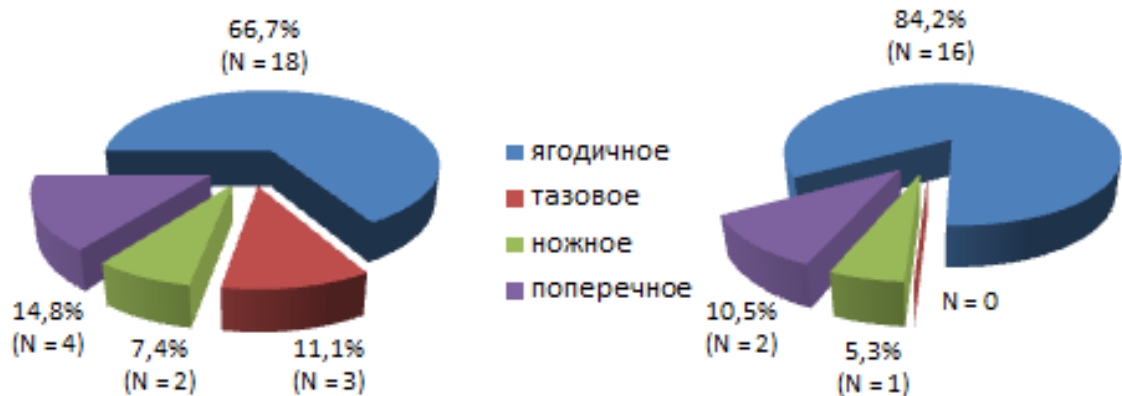


Рисунок 4. Частота встречаемости различных вариантов неправильного положения плода у детей с и без ССР

3.2 Ауксологические показатели при рождении

Анализ весо-ростовых показателей показал, что большинство детей 74,0% (N = 238) при рождении имели как дефицит массы, так и длины тела. Изолированный дефицит массы тела при рождении наблюдался у 21% (N = 67), изолированный дефицит длины тела – у 5,0% (N = 16). Значительных различий между детьми с ССР и без него, а также между мальчиками и девочками не выявлено (рис. 3, 4). Процентное соотношение детей, родившихся с дефицитом массы тела, длины тела, массы и длины тела представлено в Приложении, табл.10.

Средний показатель массы тела при рождении в общей группе составил $1997,8 \pm 330,0$ г, что значительно ниже нормы для соответствующего срока гестации, о чем свидетельствует низкое значение SDS массы тела при рождении: $-3,32 \pm 0,81$. Аналогично дефициту массы тела, длина тела на момент рождения также была значительно ниже нормы: среднее значение составило $43,9 \pm 2,4$ см, SDS роста при рождении: $-2,87 \pm 1,33$. Ввиду того, что дефицит массы тела был более выраженным, чем длина тела, ИМТ при рождении оказался сниженным: $10,28 \pm 1,45$, среднее значение SDS ИМТ составило $-2,92 \pm 1,74$. Достоверных различий (за исключением абсолютных показателей массы тела: $2096,7 \pm 429,5$ г и $1904,7 \pm 400,8$, соответственно ($p = 0.025$)) между мальчиками и девочками выявлено не было.

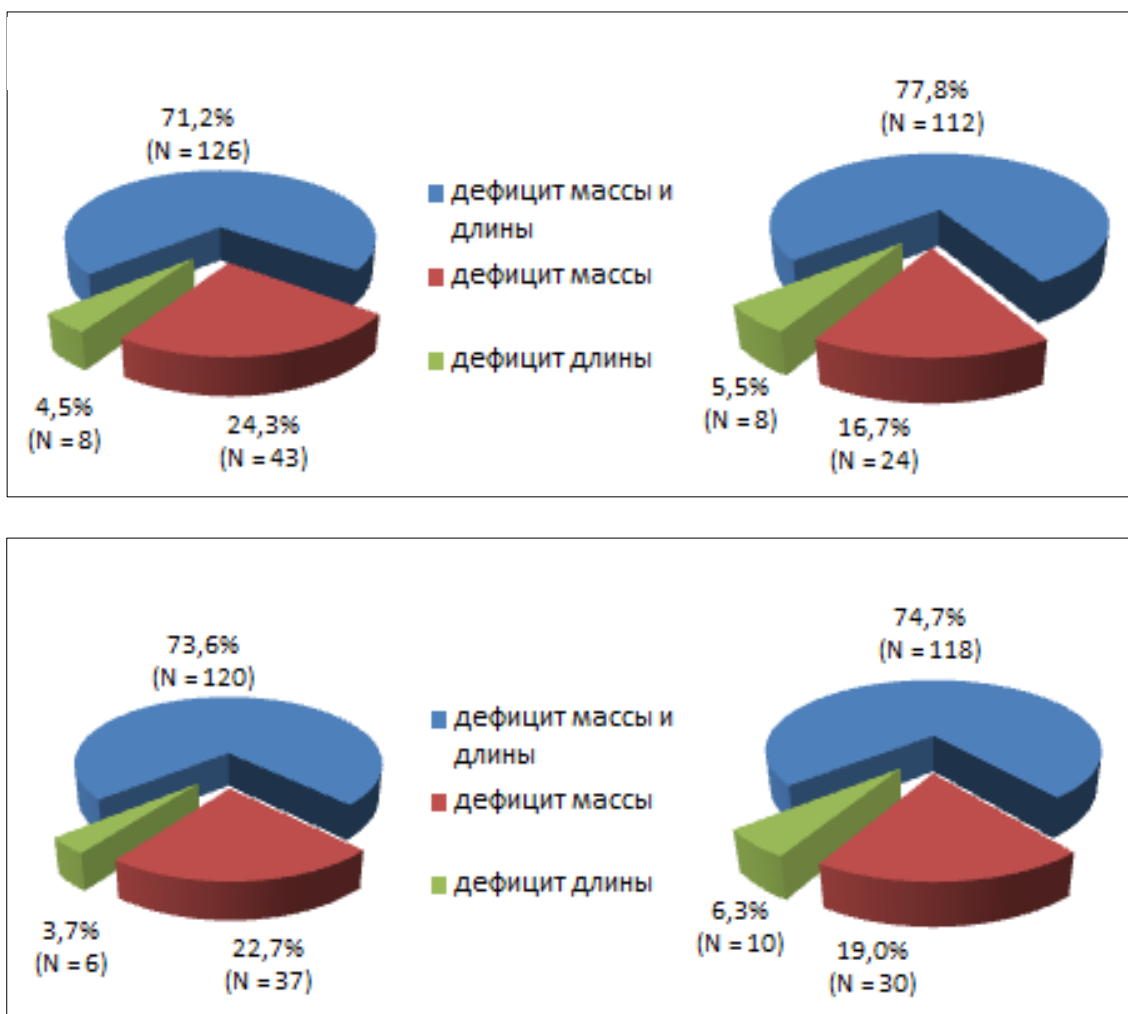


Рисунок 5. Процентное соотношение детей, родившихся с дефицитом массы тела, длины тела, массы и длины тела а без ССР/ с ССР, б мальчики/ девочки

Сравнение параметров тела при рождении в группах без и с ССР (без учета пола) показало, что дети с ССР по сравнению с детьми без ССР при рождении имели достоверно меньшую массу тела, меньший SDS массы тела (рис.5), меньшую длину тела, а также меньший SDS длины тела. По ИМТ и SDS имт достоверных различий выявлено не было (Приложение, табл.11).

Мальчики с ССР родились с достоверно меньшей массой тела, меньшим SDS массы (рис.6) и меньшим SDS длины тела. Достоверных различий между длиной тела, ИМТ и SDS имт при рождении у мальчиков без и с ССР выявлено не было (Приложение, табл.11). Так же как и мальчики, девочки с ССР родились с достоверно меньшей массой тела, меньшим SDS массы тела и меньшим SDS длины

тела, при этом достоверных различий по длине тела, ИМТ и SDS ИМТ между девочками без и с ССР выявлено не было (Приложение, табл.11).

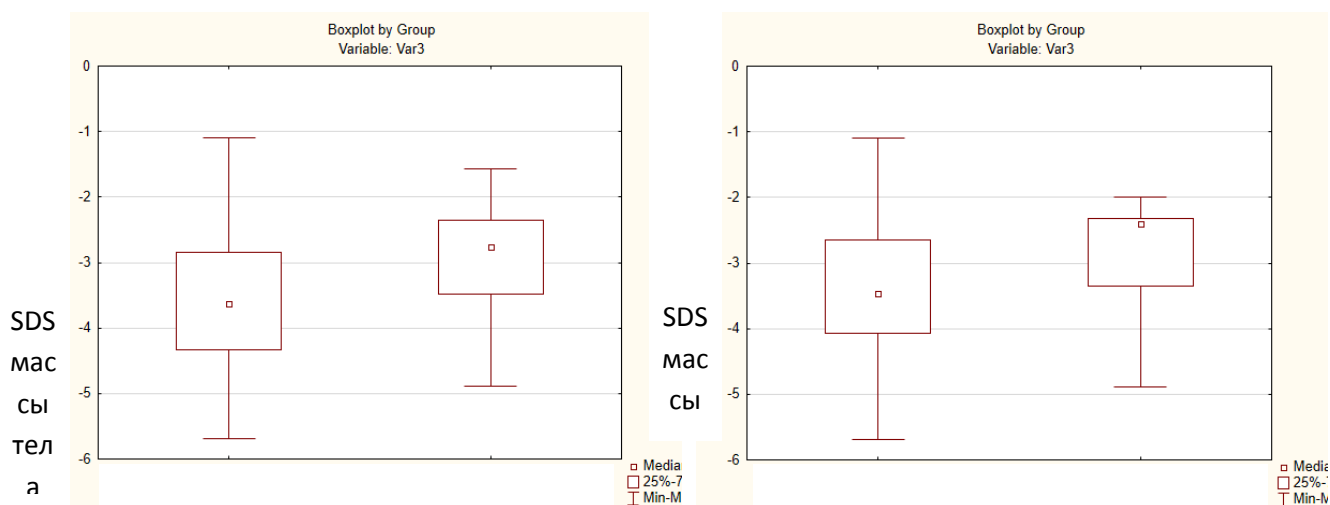


Рисунок 6. SDS массы тела при рождении у детей с и без ССР
а общая группа б мальчики

3.3 Врожденные аномалии и сопутствующие состояния у низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе

Накопленные за последние несколько десятилетий знания о детях, родившихся с низкими показателями массы тела и/или роста, убедительно свидетельствуют о том, что задержка внутриутробного развития – это больше, чем просто рост. ЗВУР оказывает многоплановое влияние на развитие и созревание практически всех органов и систем организма, обуславливает спектр фенотипических особенностей, врожденных аномалий и сопутствующих состояний, присущих данной группе детей. Полагают, что в основе их развития лежат кислородная и нутритивная недостаточности, которые угнетают синтез нуклеиновых кислот и белков, что в конечном итоге приводит к структурным нарушениям эмбрионального развития.

С целью изучения врожденных аномалий и сопутствующих состояний, характерных для низкорослых детей с ЗВУР был проведен комплексный анализ врожденных пороков и аномалий развития, а также приобретенных сопутствующих заболеваний. Сводные данные о выявленной патологии представлены в Приложении, табл.12.

Пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы.

Среди низкорослых детей с ЗВУР, различные пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) наблюдались в 16,51% случаев (N = 53), у детей с ССР чаще, чем у детей без данного синдрома: 23,61% (N = 34) и 10,73% (N = 19), соответственно, у мальчиков чаще, чем у девочек: 19,63% (N = 32) и 13,29% (N = 21), соответственно (**рис.7**).

Среди пороков развития почек и ЧЛС наиболее частой патологией развития оказалась врожденная пиелэктазия, которая была выявлена в 13,08% случаев (N = 42). Диагноз устанавливался на основании УЗ-картины расширенных почечных лоханок, впервые выявленной в первые 1-2 месяца жизни и подтвержденной результатами УЗИ при обследовании ребенка на предмет причины низкорослости. Частота пиелэктазии у детей с ССР оказалась в два раза выше по сравнению с детьми без ССР: 18,06% (N = 26) и 9,04% (N = 16), соответственно, у мальчиков несколько выше, чем у девочек: 15,34% (N = 25) и 10,76% (N = 17). Среди всех форм пиелэктазии преобладала двусторонняя (9,35%, N = 30), при этом в 8,41% случаев (N = 27) потребовалось консервативное ведение, в 0,93% (N = 3), при развитии гидронефроза (у двух детей: мальчик с ССР и девочка без ССР) и уретерогидронефроза (у одного ребенка: мальчик с ССР) – оперативное лечение.

Четверо детей (1,25%) имели удвоение ЧЛС, данная патология выявлена у 3 детей с ССР и одного ребенка без ССР. Трое детей (0,93%) (1 мальчик с ССР, 1 девочка с ССР и 1 мальчик без ССР) имели тазовую дистопию левой почки, двое – гипоплазию одной почки (мальчик с ССР и девочка без ССР). Помимо этого, встретились единичные случаи других аномалий развития: у 1 мальчика с ССР – подковообразная почка, у 1 девочки с ССР – единичная киста почки.

Пиелэктазия – патологическое расширение почечных лоханок. Популяционная частота пиелэктазии у детей составляет 11,37% [1]. Причинами врожденной пиелэктазии считают неблагоприятное воздействие на организм плода во время беременности, генетическая предрасположенность [2,30].

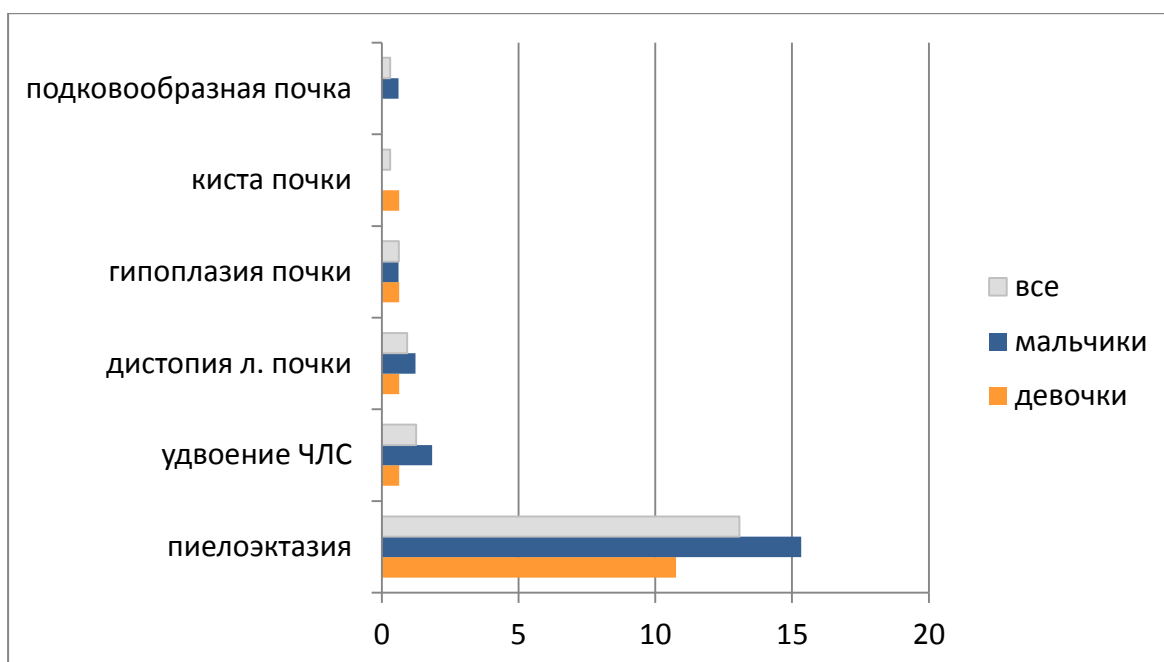
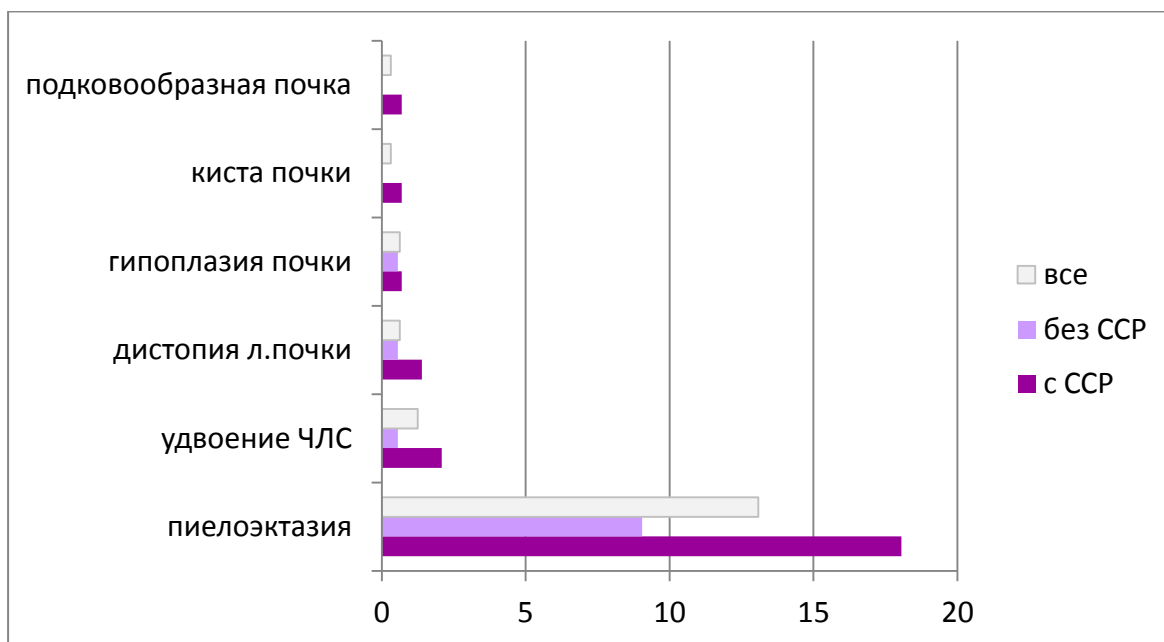


Рисунок 7. Частота врожденных пороков почек и ЧЛС у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР (%)

В общей группе низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, частота пиелозктазии оказалась несколько повышенной (13,08%) преимущественно за счет детей с ССР (особенно мальчиков), среди которых частота данной патологии составила 21,74%. Таким образом, врожденная пиелозктазия более характерна для детей с ССР.

Другие аномалии развития почек и чашечно-лоханочной системы встретились в единичных случаях, у детей с ССР они встречались чаще.

Врожденные аномалии сердца

Развитие пороков и врожденных аномалий сердца происходит на ранних сроках гестации, когда женщина еще не знает о своей беременности. Считается, что к факторам риска развития сердечных аномалий относятся генетическая предрасположенность, инфекции, перенесенные в ранние сроки, вредные привычки, прием лекарственных препаратов, работа на вредном производстве. Зачастую имеет место комплексное влияние нескольких неблагоприятных факторов.

В ходе общеклинического обследования с целью исключения значимой соматической патологии и пороков развития внутренних органов, всем детям была проведена эхокардиография.

Та или иная аномалия развития сердца наблюдалась в 33,02% случаев (N = 106), в 36,17% случаев (N = 67) у детей без ССР и в 27,08% случаев (N = 39) у детей с ССР, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек: 31,90% (N = 52) и 34,18 (N = 54), соответственно.

Среди всех сердечных аномалий развития наиболее частым оказалось открытое овальное окно (ООО), выявленное у 71 ребенка (22,12%), с равной частотой у детей без и с ССР: 22,60% (N = 40) и 21,53% (N = 31), соответственно. У девочек данная аномалия наблюдалась несколько чаще, чем у мальчиков: 25,95% (N = 41) и 18,40% (N = 30), соответственно (**рис. 8**). В подавляющем большинстве случаев дефект имел небольшие размеры (менее 3 мм) и не вызывал значимых гемодинамических нарушений. У двоих детей (мальчика и девочки без ССР) в анамнезе имелись сведения о большом размере ООО, что явилось причиной значительных гемодинамических нарушений и вызвало необходимость оперативного вмешательства.

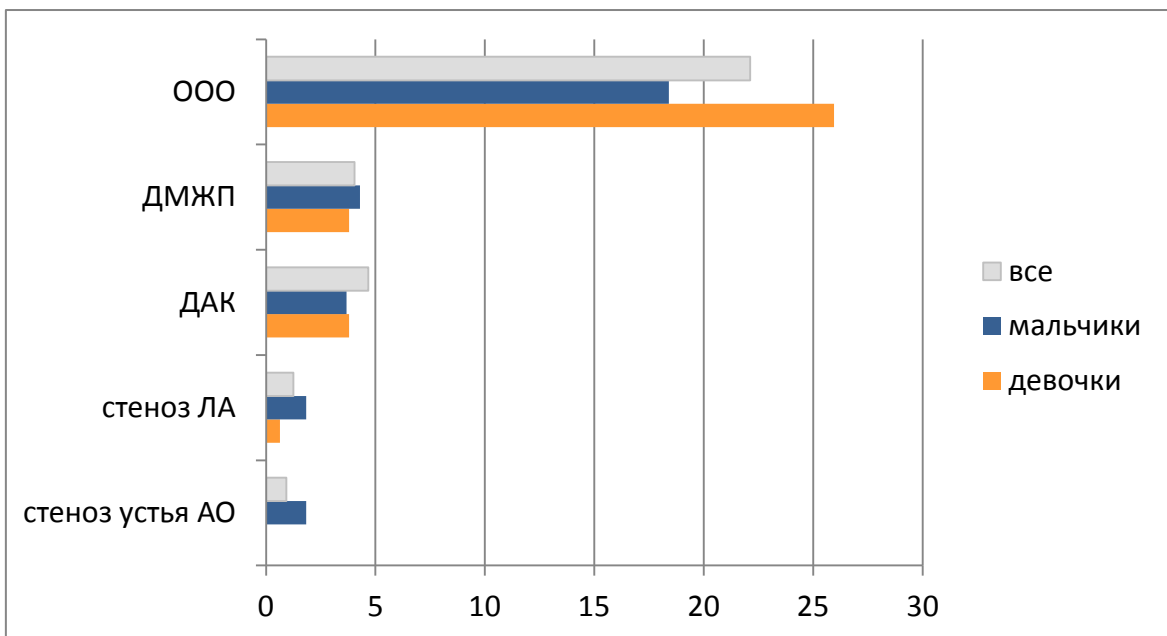
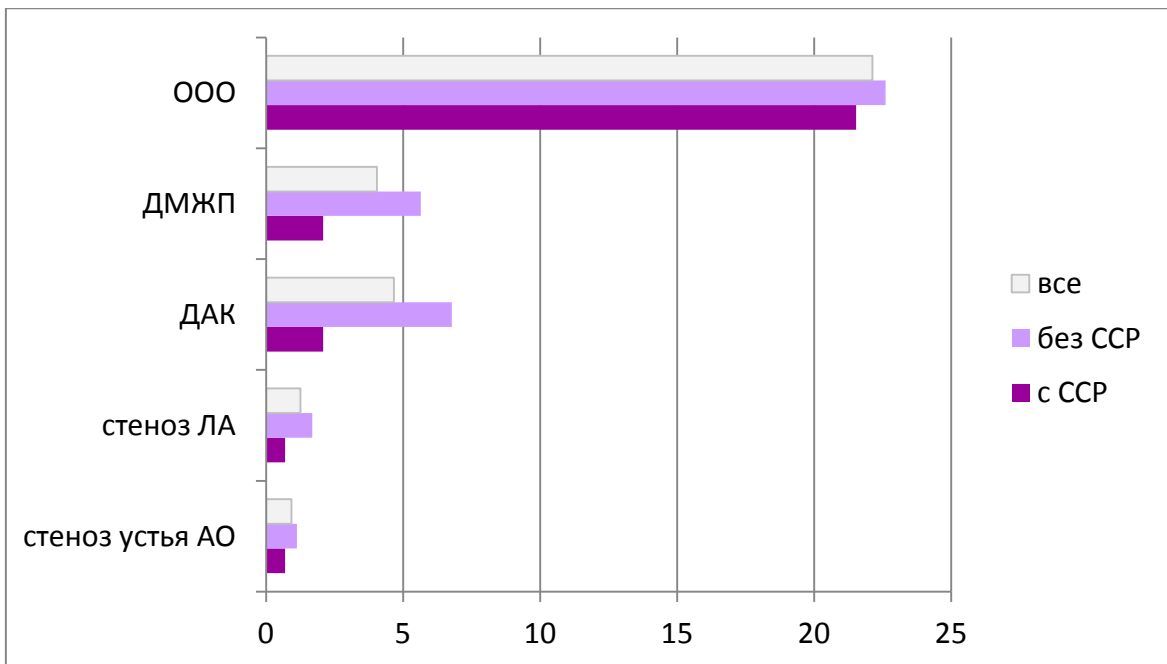


Рисунок 8. Частота врожденных аномалий сердца у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР (%)

Закрытие овального окна у ребенка происходит непосредственно после рождения, когда во время первого крика в момент раскрытия легких происходит значительное увеличение давления в левом предсердии и клапан, прикрывающий овальное окно со стороны левого предсердия, полностью его закрывает. В большинстве случаев (40-50%) полное закрытие овального окна происходит на первом году жизни, реже – к пяти годам [8, 27].

При недостаточном размере клапана (клапан окончательно созревает к моменту родов) щель может полностью не закрыться, остается ООО. Такое состояние классифицируется кардиологами как малая аномалия развития сердца и при отсутствии значимых гемодинамических нарушений рассматривается как индивидуальная особенность строения. У взрослых ООО выявляется примерно в 30% случаев [27, 298].

Причины неполного закрытия овального окна не всегда ясны. Считается, что к ООО могут привести наследственная предрасположенность, недоношенность и незрелость, воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, курение и злоупотребление алкоголем во время беременности, недостаточное питание беременной. ООО зачастую сочетается с другими пороками развития сердца: открытым аортальным протоком, врожденными пороками митрального и трикуспидального клапанов [27].

Частота выявления ООО среди обследованных низкорослых детей с ЗВУР оказалась сравнима с общепопуляционной. В анамнезе не обнаружено сведений о наследственной предрасположенности, высоком проценте беременных с вредными привычками, пребывании во время беременности в явных экологически неблагоприятных регионах, недостаточном питании, а также сопутствующих вышеописанных врожденных пороках сердца. Данная аномалия встретилась с равной частотой у мальчиков и девочек, детей с и без ССР. Учитывая все вышеперечисленное можно предположить, что ЗВУР, если и оказывает влияние на частоту развития ООО, то незначительное.

Наличие двустворчатого аортального клапана (ДАК) было выявлено у 15 детей (4,67%). У детей без ССР данная аномалия наблюдалась чаще, чем у детей с ССР: 6,78% (N = 12) и 2,08% (N = 3), соответственно. Различий по частоте между мальчиками и девочками не наблюдалось: 3,68% (N = 9) и 3,80% (N = 6), соответственно. У всех детей двустворчатый аортальный клапан нормально функционировал и не вызывал гемодинамических нарушений.

ДАК является одной из наиболее частых врожденных патологий сердца. Он встречается в общей популяции более чем в 0,5-2% случаев [140]. Большинство ДАК функционируют без гемодинамических нарушений в течение всей жизни человека. Вместе с тем, он может являться причиной развития аортального стеноза (у детей со стенозом аортального клапана в 70-85% случаев клапан является двустворчатым [232]), реже – аортальной недостаточности и инфекционного эндокардита.

Частота встречаемости ДАК у обследованных низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, оказалась в 2 раза выше общепопуляционной. Данное увеличение наблюдалось за счет детей без ССР, где частота ДАК оказалась в три раза выше, чем у детей с ССР и составила 6,78%. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что формирование ДАК у данной категории детей, может быть обусловлено ЗВУР.

У 13 детей (4,05%) имелся дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 3,12% случаев (N = 10) данная сердечная аномалия не вызывала значимых гемодинамических нарушений, в анамнезе у троих детей (двух мальчиков с и без ССР и одной девочки без ССР) имелись сведения об оперативном вмешательстве. Дефект межжелудочковой перегородки несколько чаще наблюдался в группе без ССР: 5,65% (N = 10) и 2,08% (N = 3), соответственно, с равной частотой у мальчиков и девочек: 4,29% (N = 7) и 3,80% (N = 6).

ДМЖП относится к числу распространенных врожденных аномалий сердца. Он может развиваться изолированно или в комбинации с другими врожденными аномалиями, в частности с тетрадой Фалло, атрезией трикуспидального клапана, транспозицией магистральных артерий. Частота ДМЖП среди детей в общей популяции составляет 0,6-0,8%.

Чаще всего ДМЖП является следствием нарушения эмбриогенеза, непосредственными факторами, которого являются вредные воздействия на плод во время I триместра беременности. К ним относятся: вирусные инфекции, эндокринные нарушения, алкогольная и лекарственная интоксикация,

патологическое течение беременности: выраженные токсикозы, угроза самопроизвольного прерывания [27].

ДМЖП у всех детей в обследованной группе оказался изолированным. Как и в общей популяции, частота встречаемости у мальчиков и девочек была одинаковой. В группе всех низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, частота встречаемости оказалась несколько выше популяционной, причем у детей без ССР данная аномалия развития встретилась более чем в 2 раза чаще, чем у детей с ССР. Таким образом, в развитии данной врожденной аномалии сердца нельзя исключить влияния неблагоприятного течения беременности, послужившей причиной ЗВУР.

Из общей группы обследованных детей у четверых (1,25%) выявлен стеноз легочной артерии (двое мальчиков и одна девочка без ССР, а также один мальчик с ССР), у троих (0,93%, все мальчики: два без и один с ССР) – стеноз устья аорты [232]. Двое мальчиков (без и с ССР) со стенозом устья аорты имели ДАК. У всех детей стеноз был легкой степени, значимых гемодинамических нарушений не выявлено.

Проведенный скрининг на врожденные аномалии сердца у низкорослых детей с ЗВУР тяжелых пороков сердца не обнаружил. Были выявлены наиболее часто встречающиеся врожденные аномалии сердца: ООО с частотой, соответствующей общепопуляционной; ДАК с повышенной частотой встречаемости у детей без ССР; ДМЖП с частотой выше популяционной, особенно у детей без ССР, что возможно обусловлено влиянием неблагоприятного течения беременности. Остальные аномалии наблюдались в единичных случаях.

Аномалии развития половых органов у мальчиков

Показано, что частота аномалий развития половых органов у мальчиков с ССР выше, чем в общей популяции детей. Данное повышение преимущественно обусловлено более высокой долей крипторхизма [17].

При обследовании низкорослых мальчиков с ЗВУР на момент включения в исследование аномалии развития половых органов встретились в 17,18% случаев (N = 28). Наиболее частой патологией оказался крипторхизм, наблюдавшийся у 25

мальчиков (15,34%), в группе с ССР – у 13 человек (18,84%), в группе без ССР – у 12 мальчиков (12,77%). В 68,00% случаев крипторхизм был двусторонним (N = 17), в группе с ССР – в 61,53% (N = 8), без ССР - в 75,00% случаев (N = 9).

Помимо крипторхизма у одного мальчика без ССР наблюдалась стволовая форма гипоспадии, у двух мальчиков с и без ССР – варикоцеле.

Считается, что крипторхизм у новорожденных недоношенных мальчиков встречается в 15-30% случаев, у доношенных новорожденных - в 1-3% случаев, у мальчиков старше 1 года - в 1% случаев [197, 299]. Среди причин крипторхизма на первом месте стоит гормональная незрелость или гормональная недостаточность. Крипторхизм является одним из симптомов задержки внутриутробного развития. Помимо этого, среди причин развития крипторхизма могут быть вирусные заболевания во время беременности, гормональные нарушения как у матери, так и плода, во время беременности ненаркотических обезболивающих. Односторонний крипторхизм обычно обусловлен укорочением семявыводящих протоков, узостью пахового канала, недоразвитием внутренней семенной артерии, и др. Двусторонний крипторхизм, как правило, связан с гормональными нарушениями, недостаточностью гонадотропных гормонов и наследственными факторами [210].

Частота встречаемости крипторхизма у низкорослых мальчиков, родившихся доношенными, но с ЗВУР, оказалась значительно выше популяционной и составила 15,34%, высокая частота крипторхизма отмечалась в обеих группах мальчиков, синдромальной и не синдромальной. При этом наблюдались как односторонний, так и двусторонний крипторхизм, доля последнего оказалась выше. Вероятно, одним из определяющих факторов высокой частоты крипторхизма у обследованных детей явились гормональные нарушения, обусловившие, в итоге, ЗВУР и непосредственно влияющие на процесс опущения яичек. Высокий процент крипторхизма у детей старше 2-летнего возраста свидетельствует о том, что по всей вероятности, гормональные сдвиги, возникшие во время внутриутробного развития, в ряде случаев сохранились и в постнатальном периоде, что с одной

стороны, привело к отсутствию опускания яичек, а с другой - спонтанного ускорения в росте в первые месяцы жизни ребенка.

В ходе обследования варикоцеле выявлено у двух мальчиков (1,23%) с и без ССР, в обоих случаях левостороннее. Считается, что варикоцеле у мальчиков дошкольного возраста встречается в 0,12-4,1% случаев [12, 14, 15], школьного – до 35,1% случаев [7, 32, 178]. Левосторонняя локализация варикоцеле наблюдается в 80-98% случаев [32]. Основными причинами развития варикоцеле являются почечная гипертензия и тестикулярная венозная недостаточность, факторами риска – наличие пахово-мошоночных грыж и запоров [32, 39].

Среди обследованных мальчиков встретилась наиболее частая локализация варикоцеле – левосторонняя. В связи с единичными выявленными случаями варикоцеле, а также в связи с тем, что определяющие факторы развития данной патологии не связаны с гормональными изменениями, с ЗВУР в анамнезе, данные случаи, вероятно, явились случайной находкой, не относящейся к характерным особенностям детей с ЗВУР.

Случай гипоспадии оказался единичным, в связи с чем судить о связи развития данной патологии с фактом ЗВУР не представляется возможным. В зарубежной и отечественной литературе данные о связи развития гипоспадии с ЗВУР отсутствуют.

Аномалии развития половых органов у девочек

Среди девочек аномалия развития половых органов встретилась лишь в одном случае (девочка без ССР). У ребенка при проведении УЗИ органов малого таза и последующего гинекологического осмотра была выявлена аплазия матки и 2/3 верхних отделов влагалища: матка полностью отсутствовала, длина влагалища составляла 8мм. При этом яичники имели нормальную архитектуру и соответствующие возрасту размеры, а наружные половые органы - нормальное строение. При кариотипировании был выявлен нормальный женский набор хромосом - 46XX.

Данная патология относится к редким врожденным аномалиям и описана в литературе как синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера. Частота встречаемости данного синдрома составляет 1 : 4500-5000 новорожденных девочек [19]. Выделяют спорадические и семейные формы аномалии, изолированный вариант - тип 1: наличие только аплазии матки и влагалища и тип 2 - вариант порока, сочетающийся с врожденными аномалиями сердца, почек и позвоночника [103]. При обследовании девочки каких-либо сопутствующих пороков развития внутренних органов и позвоночника выявлено не было. Тщательный анализ генеалогического древа не обнаружил бесплодных родственников женского пола. Таким образом, у пациентки был диагностирован синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера, спорадическая форма, тип 1 (изолированный вариант).

Этиология данного синдрома во много остается не ясной. Предполагают, что в патогенезе спорадических случаев играет роль дизэмбриогенез, а именно нарушение развития мюллеровых протоков. Вероятнее всего данный случай относится к случайным находкам, не связанным с ЗВУР.

Аномалии соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата

Среди аномалий развития соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата наиболее часто наблюдались дисплазия тазобедренных суставов (в анамнезе) и паховая грыжа. При анализе медицинской документации обследуемых детей выявлено, что дисплазия тазобедренных суставов наблюдалась у 18 детей (5,61%). Частота встречаемости данной патологии оказалась выше у детей без ССР по сравнению с детьми с ССР: 8,47% (N = 15) и 2,08% (N = 3), соответственно, у девочек выше, чем у мальчиков: 8,86% (N = 14) и 2,45% (N = 4), соответственно.

Частота дисплазии тазобедренных суставов среди доношенных новорожденных составляет 1-2%, у девочек в 5 раз чаще, чем у мальчиков [83]. В группе низкорослых детей с ЗВУР частота дисплазии тазобедренных суставов оказалась несколько выше популяционной (5,61%), особенно в группе без ССР – 8,47%. Среди причин, способствующих развитию дисплазии тазобедренных суставов выделяют

наследственность, гормональные нарушения женщины во время беременности, тазовое предлежание, маловодие, гинекологические проблемы: миома, спаечный процесс в матке. Замечено, что данная патология нередко наблюдается у маловесных детей [362]. В свою очередь незрелость тазобедренных суставов является предрасполагающим фактором развития их дисплазии. Таким образом, несколько более высокая частота дисплазии тазобедренных суставов, наблюдаемая у низкорослых детей с ЗВУР, особенно в группе без ССР, возможно, обусловлена неблагоприятным течением беременности, в конечном итоге, приведшем к гипотрофии плода и его незрелости, в частности, незрелости тазобедренных суставов.

Паховая грыжа выявлена в 6,54% случаях (N = 21), у мальчиков наблюдалась значительно чаще, чем у девочек: 11,66% (N = 19) и 1,27% (N = 2), соответственно. У 16 мальчиков имелось сочетание паховой грыжи и крипторхизма (64,00% от всех мальчиков с крипторхизмом). Различий между группами без и с ССР выявлено не было: 6,78% (N = 12) и 6,25% (N = 9), соответственно.

По статистике паховая грыжа в общей популяции наблюдается у 0,8-5,0% доношенных и у более 30% недоношенных новорожденных, у мальчиков в 3-10 раз чаще, чем у девочек [85, 91]. Частота паховой грыжи у обследованных детей оказалась сопоставимой с общепопуляционной. Десятикратное превышение встречаемости паховой грыжи у мальчиков также соответствует общепопуляционной статистике. С другой стороны, среди обследованных мальчиков частота крипторхизма оказалась повышенной, в 64% имелось сочетание крипторхизма и паховой грыжи. Данный факт, возможно, внес свою лепту в столь значимое гендерное различие по частоте паховой грыжи в группе обследованных детей.

Заболевания эндокринной системы

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) был выявлен у 21 ребенка (6,23%), из них 17 детей находились в состоянии эутиреоза, заболевание диагностировано на основании повышенного титра антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. У

трех детей на фоне ХАИТ наблюдался гипотиреоз, потребовавший заместительной терапии тиреоидными препаратами, на фоне которой наблюдалась стойкая клиничко-лабораторная компенсация. Частота ХАИТ у девочек оказалась в 3 раза выше, чем у мальчиков: 9,49% (N = 15) и 3,07% (N = 5), соответственно. Значимых различий по частоте встречаемости ХАИТ между группой без и с ССР не наблюдалось.

Как и в общей популяции, среди низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе, распространенность ХАИТ среди лиц женского пола оказалась выше, чем мужского. По статистическим данным, общая распространенность данной патологии у детей составляет 0,1-1,2%, с максимальной заболеваемостью в подростковом возрасте [20]. В группе обследованных детей, распространенность ХАИТ составила 6,23%, выше популяционной, при том, что на момент обследования дети были допубертатного возраста. Более высокие цифры распространенности ХАИТ среди низкорослых детей с ЗВУР вероятно, объясняются тем, что дети были прицельно обследованы на предмет сопутствующей патологии, в том числе эндокринной. Большинство детей находились в состоянии эутиреоза, доля лиц с гипотиреозом составила 0,93%.

В ходе обследования у одной девочки с ССР выявлена врожденная аномалия развития щитовидной железы – гемагенезия. Девочка находилась в состоянии эутиреоза. Других заболеваний эндокринной системы в группе обследованных детей выявлено не было.

Заболевания легких

Среди обследованных детей случаев бронхо-легочной дисплазии выявлено не было. Вероятно, данный факт объясняется тем, что в исследовании принимали участие только доношенные дети.

Среди подтвержденных заболеваний легких можно отметить бронхиальную астму, которая была диагностирована у четырех детей (1,25%). Течение заболевания у всех детей расценивалось специалистами как легкое, без потребности в местной

терапии глюкокортикоидами. Частота симптомов бронхиальной астмы у детей 6-7 лет составляет 11,1% - 11,6%, среди подростков 13-14 лет 13,2 - 13,7% [264]. Более низкая распространенность бронхиальной астмы в обследованной группе, вероятно, объясняется допубертатным возрастом большинства детей на момент начала исследования.

Дерматологические заболевания

В группе низкорослых детей, родившихся с ЗВУР дерматологические заболевания наблюдались в 7,17% случаев (N = 23), основная доля пришлась на атопический дерматит, которым страдали 20 детей (2,23%), с одинаковой частотой девочки и мальчики, дети без и с ССР. У двух детей (мальчик и девочка без ССР) наблюдалось витилиго, у одного ребенка (мальчик без ССР) – экзема.

Атопический дерматит, являющийся мультифакторным воспалительным заболеванием кожи, как правило, начинается в раннем детском возрасте. В большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии, такими как пищевая аллергия, аллергические ринит и конъюнктивит, бронхиальная астма. Распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20% [356], витилиго у детей допубертатного возраста в общей популяции встречается в единичных случаях, дебют заболевания обычно приходится на подростковый возраст.

В обследованной группе детей частота встречаемости атопического дерматита не превышала общепопуляционную. Другие заболевания, витилиго и экзема, встретились в единичных случаях. Таким образом, дерматологические заболевания не являются характерной особенностью низкорослых детей, родившихся с ЗВУР.

Психо-неврологические проблемы

Детским церебральным параличом (ДЦП) страдали 14 человек (4,36%) из всей группы низкорослых детей с ЗВУР, с равной частотой мальчики и девочки: 4,29% (N = 7) и 4,43% (N = 7), соответственно (**рис.9**). В группе без ССР ДЦП наблюдался в 5,08% случаев (N = 9), в группе с ССР – в 3,47% (N = 5). Гемиплегия встречалась чаще, она наблюдалась у 11 человек (3,43%), двусторонняя гемиплегия - у 3 (0,93%). В ряде случаев имело место сочетание ДЦП и эписиндрома, ДЦП и задержки психо-речевого развития, ДЦП + эписиндром + задержка психо-речевого развития (**рис.10**).

Эпидемиологические данные, нашедшие отражение в клинических рекомендациях Союза педиатров России «Детский церебральный паралич у детей» 2016 [28], свидетельствуют, что ДЦП среди новорожденных развивается в 0,2-0,36% случаев и является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире. У новорожденных с массой тела менее 1500г распространённость ДЦП увеличивается до 5-15%. В Российской Федерации распространённость зарегистрированных случаев ДЦП среди новорожденных составляет 0,22-0,33% [28].

До 80% наблюдений поражений мозга, вызывающих церебральный паралич, происходит в периоде внутриутробного развития плода. Факторы, приводящие к внутриутробной гипоксии плода и нарушению маточно-плацентарного кровообращения, являются причинами развития как внутриутробной задержки плода, так ДЦП.

Частота ДЦП у низкорослых детей с ЗВУР оказалась значительно выше общепопуляционной: 4,36% по сравнению с 0,2-0,36%, особенно среди детей без ССР: 5,08%.

Частота эпилепсии в детской популяции колеблется от 0,32% в развитых странах до 4,4% в развивающихся; 1/3 случаев ДЦП может сопровождаться эписиндромом [107]. Среди обследованных низкорослых детей с ЗВУР, эписиндром имелся у 8

детей: у 5 человек (1,56%) эписиндром был изолированный, не сочетающийся в иной неврологической патологией, у двоих детей имелось сочетание эписиндрома и ДЦП, у одного ребенка эписиндром сочетался с ДЦП и задержкой психо-речевого развития (табл. 12).

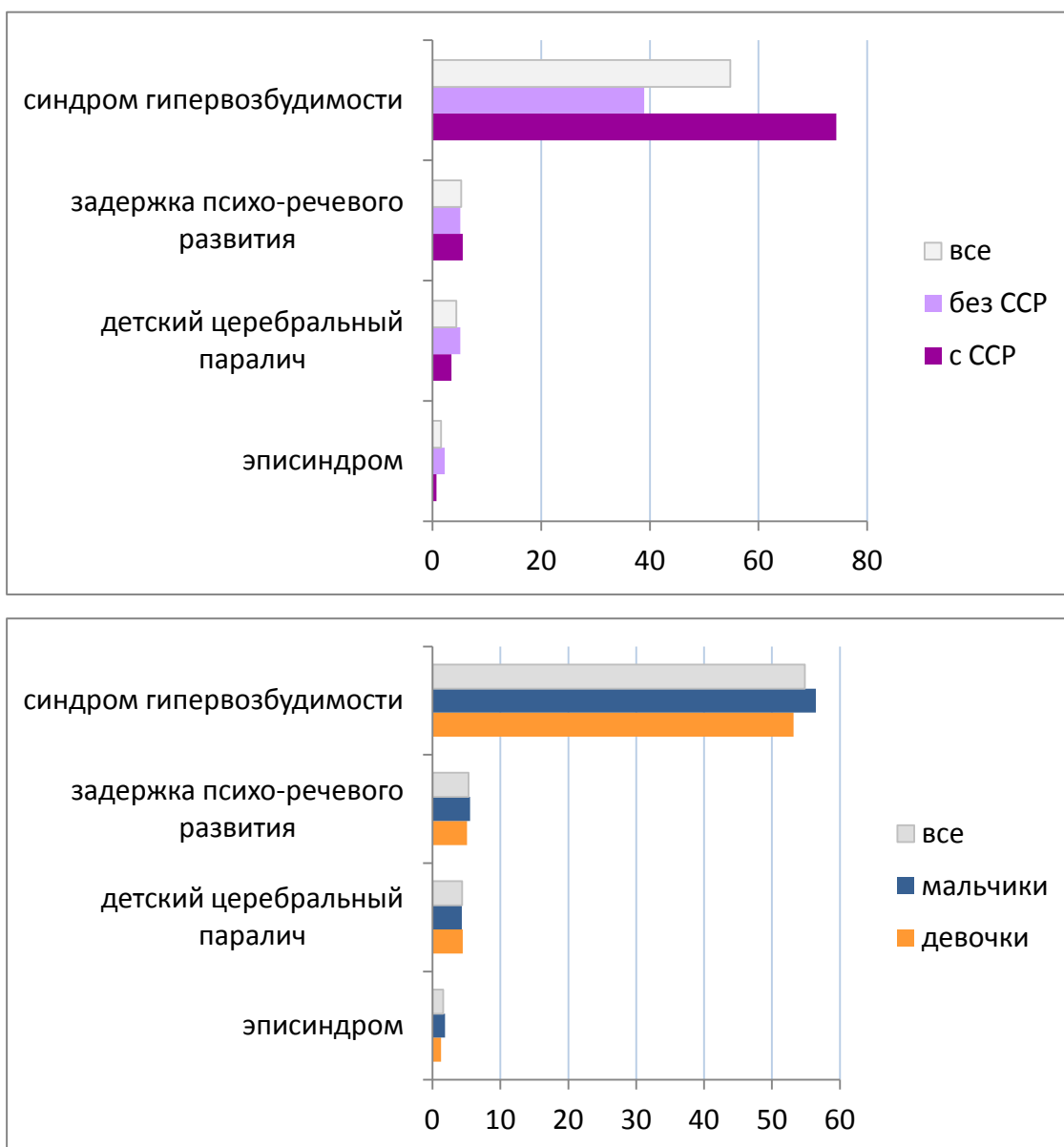


Рисунок 9. Психо-неврологические проблемы у низкорослых детей с ЗВУР (%)

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что неблагоприятное течение беременности, наблюдавшееся у низкорослых детей с ЗВУР в 73,4% случаев и последующая асфиксия в родах (41,7%), по всей видимости, явились одними из

причин увеличения частоты встречаемости как ДЦП (в 10 раз), так и эписиндрома (в 3 раза) по сравнению с популяционной.

Почти у половины детей с ЗВУР (54,83%, N = 176) имел место синдром гипервозбудимости, с равной частотой у мальчиков и девочек: 56,44% (N = 92) и 53,16% (N = 84), соответственно. Среди детей с ССР синдром гипервозбудимости наблюдался чаще, чем у детей без ССР: 74,31% (N = 107) и 38,98% (N = 69), соответственно.

Гипервозбудимость (гиперактивное поведение) является одним из наиболее распространенных последствий перинатального поражения нервной системы у детей, носит транзиторный характер. Состояние является следствием гипоксически-ишемического поражения головного мозга легкой степени тяжести с последующим формированием повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, возможным нарушением пищевого поведения и ритма сон-бодрствование. По данным эпидемиологических исследований частота постановки диагноза «перинатальное поражение центральной нервной системы» у детей первого года жизни достигает 7,15% [29]. По данным большинства зарубежных авторов, частота гипоксических поражений у доношенных новорожденных составляет не более 0,6% [29]. Синдром гипервозбудимости характерен для детей первого года жизни, по мере взросления ребенка его проявления становятся значительно мягче или исчезают совсем.

Все дети в обследованной группе были старше 2 лет, в связи с чем, частота синдрома гипервозбудимости низкорослых детей с ЗВУР оказалась значительно выше популяционной: 54,83%, особенно у детей с ССР (74,31%).

В 5,30% случаев (N = 17) имела место задержка психо-речевого развития, у всех детей отмечалась легкая степень задержки. У 4 детей задержка психо-речевого развития наблюдалась на фоне ДЦП, у одной девочки с ССР имело сочетание ДЦП, эписиндрома и задержки психо-речевого развития. Различий по частоте между мальчиками и девочками, детьми без и с ССР не наблюдалось.

Обобщая полученные данные, можно констатировать: у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР психо-неврологические заболевания наблюдаются в высоком проценте случаев – 66,04%. По сравнению с общей детской популяцией они имеют повышенную частоту развития ДЦП, эписиндрома и синдрома гипервозбудимости, что вероятно, является следствием внутриутробных проблем.

Патология зрительного анализатора

В группе низкорослых детей с ЗВУР косоглазие наблюдалось в 10,59% случаев (N = 34), с равной частотой у мальчиков и девочек, детей с и без ССР. Частичная атрофия зрительного нерва (АЗН) выявлена у 6 человек (1,87%). Различий между мальчиками и девочками, детьми с и без ССР не наблюдалось. У 5 детей имелась двусторонняя АЗН, из них у 4 детей имелось сочетание АЗН с ДЦП и косоглазием. Помимо случаев косоглазия и частичной АЗН, у одной девочки имелась миопия высокой степени наследственного характера (оба родителя ребенка имели миопию высокой степени с детства). Случаев слепоты в группе обследованных детей выявлено не было.

По статистическим данным, косоглазие (страбизм) наблюдается у 1,5-3% детей, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [23]. Косоглазие у детей первых лет жизни чаще всего врожденное, на его появление влияют такие факторы, как патология ЦНС, высокое внутричерепное давление, родовые травмы, инфицирование во время беременности, гипоксия плода, патология беременности, недоношенность или ЗВУР.

АЗН у детей в подавляющем большинстве случаев также носит врожденный характер и является следствием разнообразных патологических процессов по время внутриутробного развития. В связи с негативной динамикой показателей репродуктивного здоровья, имеется тенденция к увеличению частоты врожденной патологии зрительного анализа, в том числе АЗН. Тем не менее, статистических данных о распространенности врожденной АЗН у детей в настоящее время нет.

Повышенная частота косоглазия у низкорослых детей с ЗВУР, вероятно, связана с неблагоприятным течением беременности и гипоксией плода, наблюдавшихся в высоком проценте случаев (73,4%). Помимо этого, ДЦП и эписиндром, наблюдавшиеся в группе низкорослых детей с ЗВУР также могли повлиять на общую частоту косоглазия: у 7 человек имелось сочетание ДЦП и косоглазия, из них у 4 – сочетание ДЦП, косоглазия и частичная атрофия зрительного нерва, у 2 – эписиндром и косоглазие.

3.4 Возраст и аутологические показатели на момент первого обращения к эндокринологу и диагностики причины низкорослости

Основными жалобами родителей низкорослых детей с ЗВУР, при первом посещении эндокринолога были жалобы на отставание в росте (100%), плохой аппетит или его отсутствие (77,6%), низкую массу тела и ее плохие прибавки (73,2%) (рис. 10). В 65,1% случаев были жалобы на повышенную активность ребенка, отсутствие с его стороны усидчивости, невозможность даже в течение короткого времени удерживать внимание ребенка на одном предмете. Данные жалобы предъявляли родители детей младше 10 лет, в отношении детей старшего возраста такие жалобы не встречались. Гипервозбудимость и гиперактивность детей с ССР беспокоили родителей значительно чаще. На быструю утомляемость и повышенную слабость по сравнению со сверстниками жаловались в 10,6% случаев.

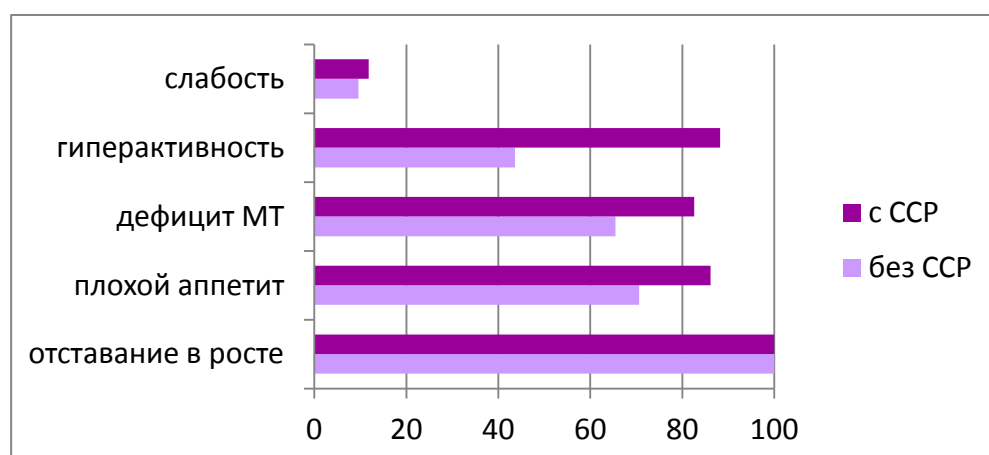


Рисунок 10. Жалобы родителей, предъявляемые эндокринологу

За исключением жалоб на гиперактивность, различий между группами с и без ССР, мальчиками и девочками выявлено не было (Приложение, табл. 13).

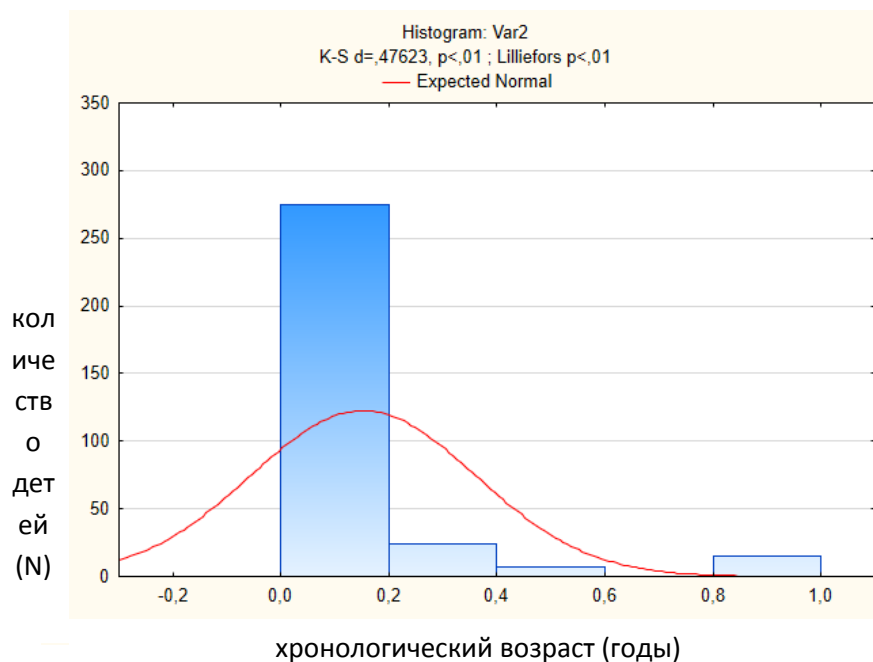


Рисунок 11. Хронологический возраст начала отставания в росте, распределение

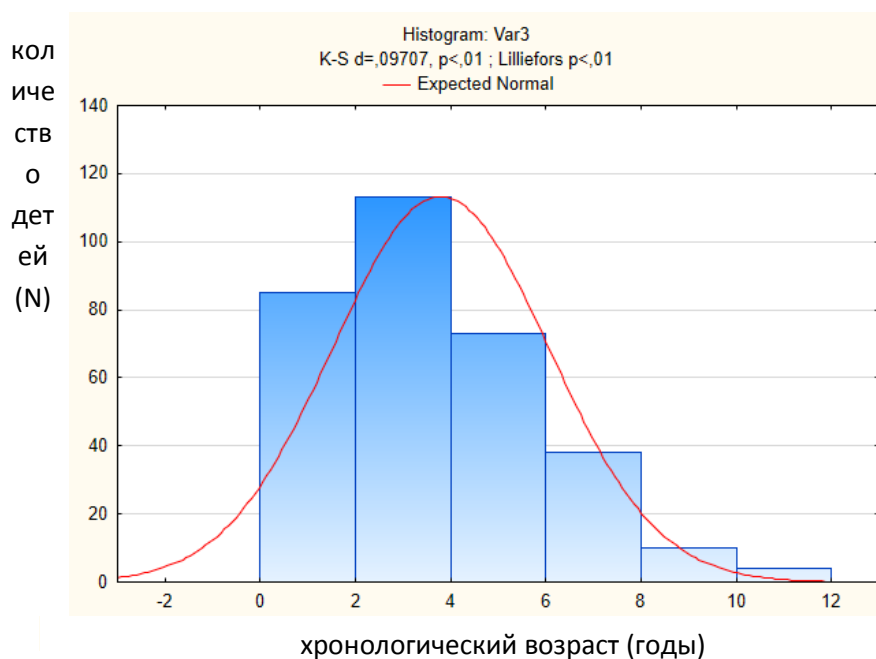


Рисунок 12. Хронологический возраст при первом обращении к эндокринологу, распределение

Анализ медицинской документации показал, что средний возраст начала отставания в росте составил $0,15 \pm 0,21$ лет, без значительных различий между детьми без и с ССР ($0,20 \pm 0,27$ лет и $0,12 \pm 0,17$ лет, соответственно).

У подавляющего большинства детей $N = 276$ (86,0%) отставание в росте наблюдалось с первого месяца жизни (рис.11), у детей без ССР - в 79,7%, у детей с ССР - 89,6% случаев. У остальных детей начало отставания в росте было несколько позднее, однако к 12-месячному возрасту дефицит роста наблюдался у всех (100%), даже тех, кто при рождении отставал только по массе тела.

Хронологический возраст на момент первого обращения к эндокринологу в связи с отставанием физического развития составил $3,79 \pm 2,28$ лет (рис.12), без достоверной разницы между мальчиками и девочками (Приложение, табл.14). Вместе с тем, родители детей с ССР по поводу отставания в физическом развитии ребенка начинали обращаться к эндокринологу значительно раньше, чем родители детей, не имеющих ССР: $3,30 \pm 2,24$ и $4,19 \pm 2,23$ года, соответственно, $p = 0,00037$ (рис. 13).

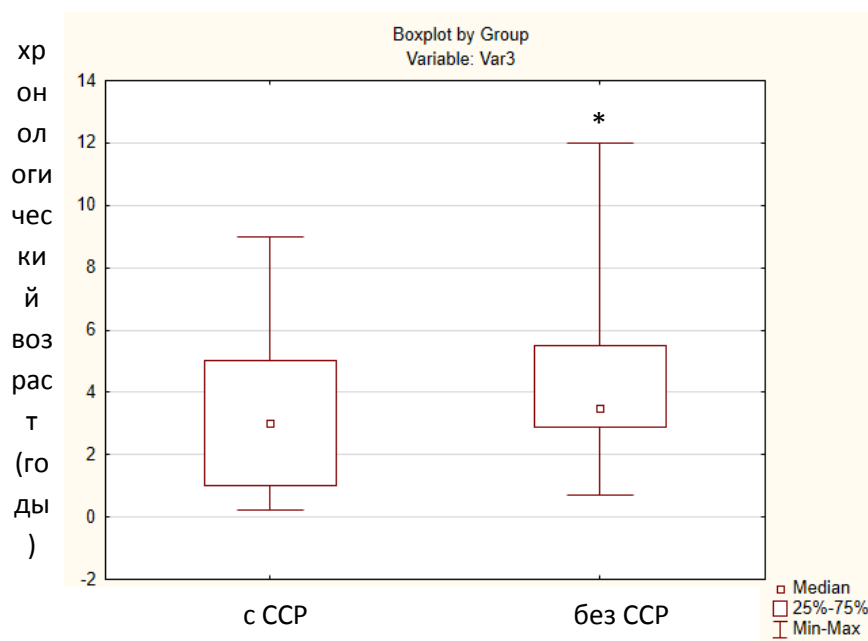


Рисунок 13. **Хронологический возраст на момент первого обращения у детей с и без ССР**

Данные различия наблюдались преимущественно за счет девочек: группы девочек с и без ССР значимо различались по возрасту первого обращения к эндокринологу:

3,25±2,34 года и 4,49±2,10 года, соответственно, $p = 0,000285$. Подобных различий между мальчиками выявлено не было. Среди детей без ССР, мальчики на момент первой консультации эндокринолога оказались младше девочек: 3,86±2,33 года и 4,49±2,10 года, соответственно, $p = 0,014$, среди детей с ССР, подобных различий не наблюдалось.

Окончательная верификация диагноза: «Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития» у доношенных детей правомочна при хронологическом возрасте не менее 2 лет, что связано с необходимостью исключить наличие спонтанного ростового скачка. По этой причине даже при наличии выраженной низкорослости в раннем возрасте, окончательно установить данный диагноз возможно только после 2-летнего возраста. В связи с этим, хронологический возраст на момент постановки диагноза в общей группе составил 5,22±2,28 лет. Дети с ССР на момент постановки диагноза оказались младше детей без ССР: 4,77±1,97 года и 5,57±2,46 лет, соответственно, $p = 0,00997$, мальчики – младше девочек: в общей группе: 4,94±2,18 года и 5,50±2,36 лет, соответственно, $p = 0,019$; в группе без ССР: 5,17±2,33 лет и 5,96±2,52 лет, соответственно, $p = 0,030$; в группе с ССР: 4,67±1,97 года и 4,88±1,98 года, соответственно, $p = 0,0078$. Помимо этого, значимые различия по хронологическому возрасту на момент постановки диагноза имелись среди мальчиков без и с ССР: 5,17±2,33 лет и 4,67±1,97 года, соответственно, $p = 0,0300$.

Временной промежуток между первым обращением к эндокринологу и установлением диагноза в целом составил 1,47±1,65 года (**рис.14**), у мальчиков это время оказалось значительно меньше, чем у девочек: 1,26±1,41 года и 1,61±1,72 года, соответственно, $p = 0,038$; у детей без ССР – меньше по сравнению с детьми с ССР: 1,37±1,71 года и 1,53±1,41 года, соответственно, $p = 0,0255$. Между остальными группами значимых различий не отмечено.

На момент диагностики, дети имели выраженное отставание в росте: средний SDS роста в общей группе составил: -3,08±0,67 (**рис. 15**).

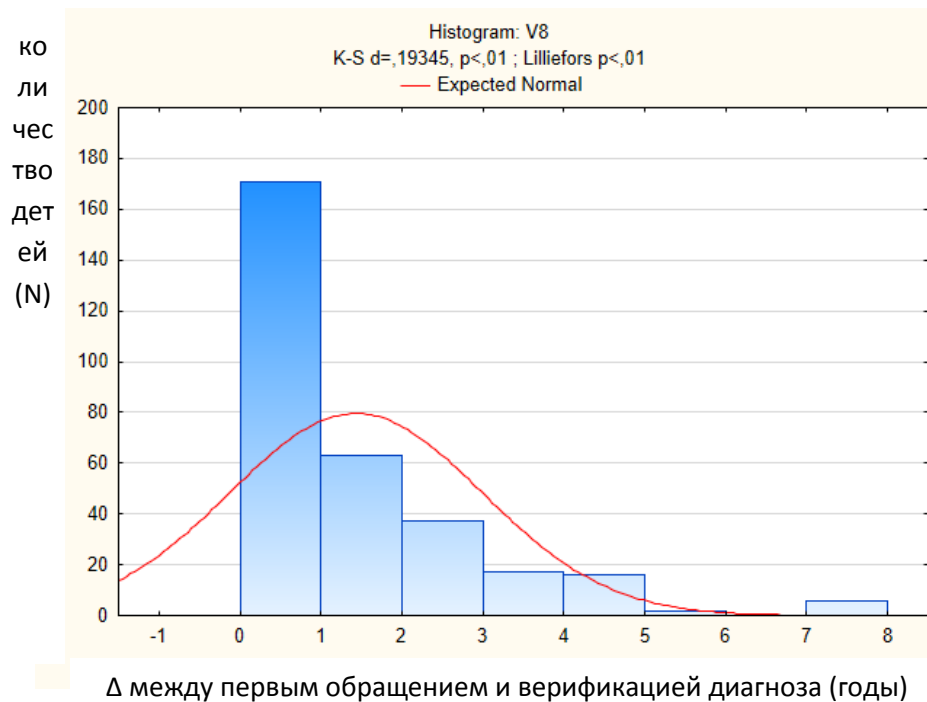


Рисунок 14. Разница во времени между первым обращением к эндокринологу и верификацией диагноза, распределение

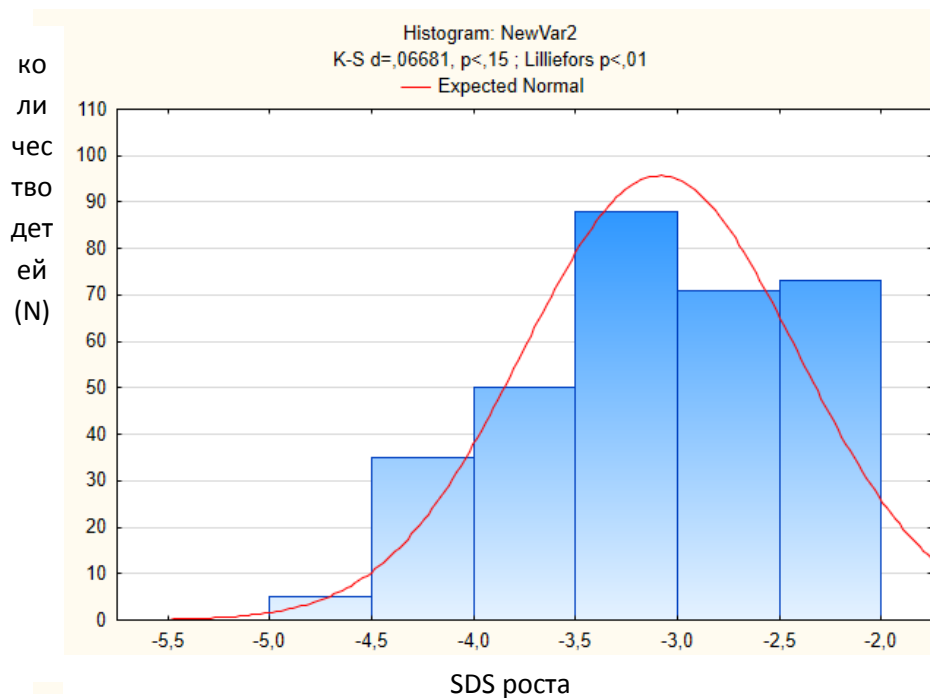


Рисунок 15. SDS роста на момент верификации диагноза. Распределение детей с различным отставанием в росте

На момент установления диагноза девочки имели значительно большее отставание в росте по сравнению с мальчиками в общей группе (SDS роста): $-3,32 \pm 0,67$ и $-3,02 \pm 0,66$, соответственно, $p = 0,000365$, а также в группе без ССР (SDS роста): $-3,10 \pm 0,54$ и $2,76 \pm 0,54$, соответственно, $p = 0,000139$. Помимо этого выявлено, что на момент верификации диагноза дети с ССР были значительно ниже детей без ССР (SDS роста): $-3,27 \pm 0,75$ и $-2,92 \pm 0,54$, соответственно, $p = 0,000007$ (рис. 16).

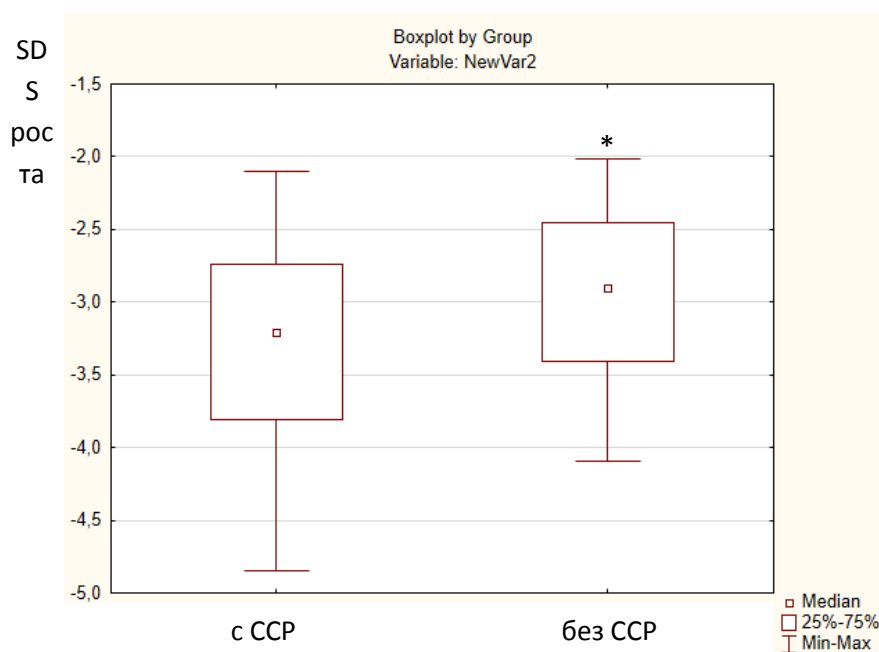


Рисунок 16. SDS роста на момент диагностики у детей с и без ССР

Данные различия оказались значимыми как среди мальчиков с и без ССР (SDS роста): $-3,26 \pm 0,81$ и $-2,76 \pm 0,54$, соответственно, $p = 0,000077$, так и среди девочек с и без ССР (SDS роста): $-3,30 \pm 0,69$ и $-3,10 \pm 0,54$, соответственно, $p = 0,028$.

Скорость роста на момент постановки диагноза в общей группе в среднем составила $4,48 \pm 0,73$ см/год (распределение детей с различной скоростью роста представлено на рис. 17), что соответствовало средней SDS скорости: $-1,16 \pm 0,78$ (распределение представлено на рис. 18). Имелись значимые различия по SDS скорости роста между мальчиками и девочками как в общей группе, так и отдельно в группах без и с ССР (Приложение, табл.14). Дети с ССР имели меньшую скорость роста по сравнению с детьми без ССР (рис.19).

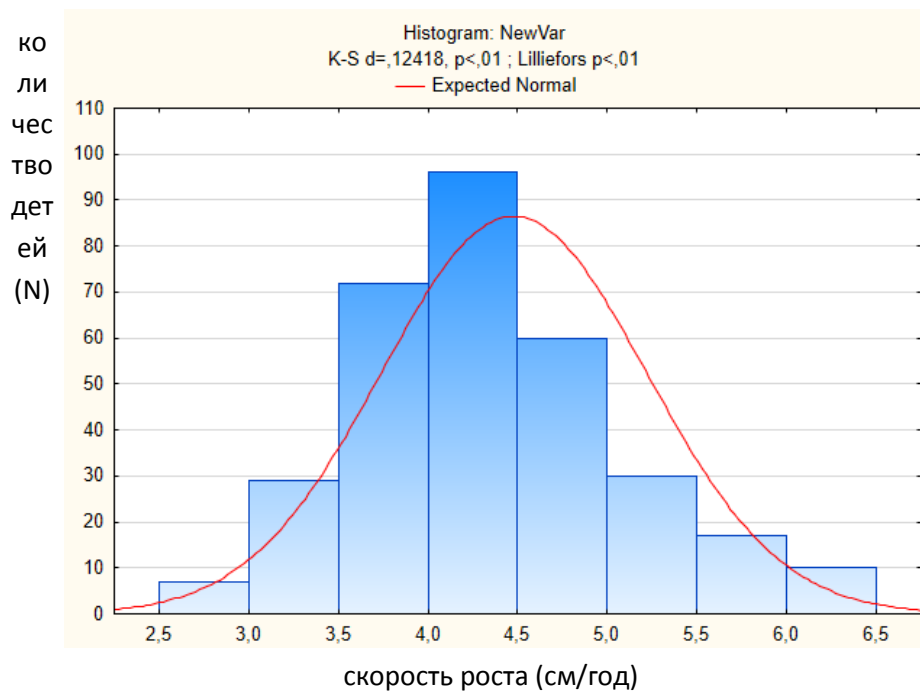


Рисунок 17. Скорость роста на момент верификации диагноза, распределение

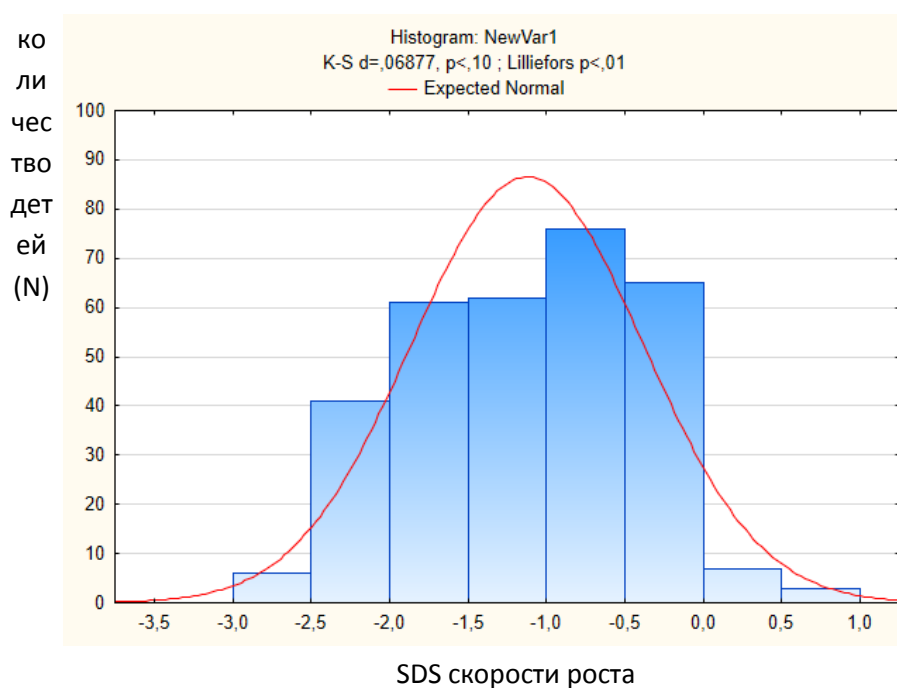


Рисунок 18. SDS скорости роста на момент верификации диагноза, распределение

Помимо этого, значимые различия по SDS скорости роста выявлены между мальчиками без и с ССР: $-0,50 \pm 0,56$ и $-1,17 \pm 0,68$, соответственно, $p = 0,0000012$, а также между девочками без и с ССР: $-1,36 \pm 0,62$ и $-1,58 \pm 0,75$, соответственно, $p = 0,023146$.

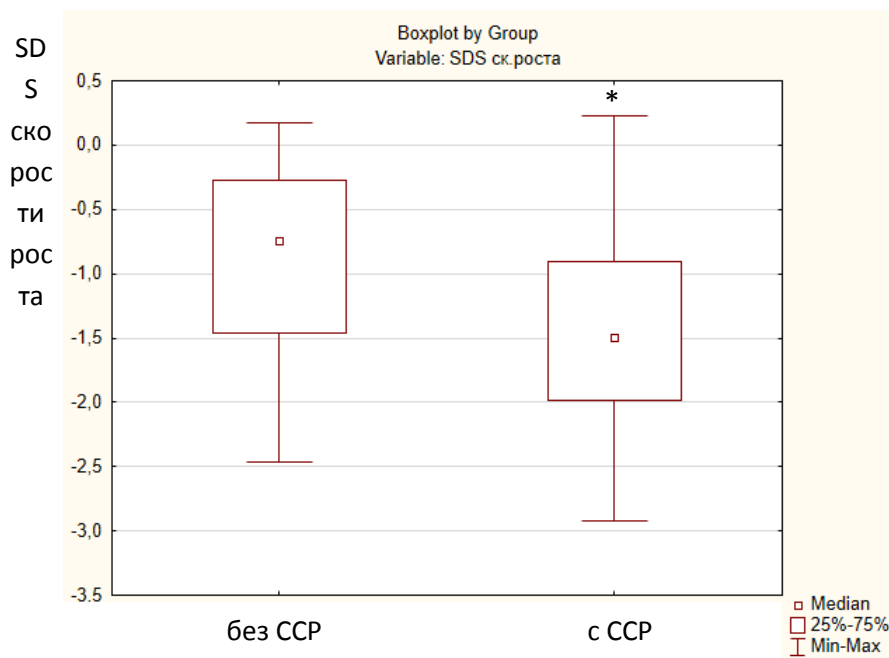


Рисунок 19. SDS скорости роста на момент верификации диагноза у детей без и с ССР

Таким образом, при первом обращении к эндокринологу по поводу отставания в росте, достоверных различий по хронологическому возрасту между мальчиками и девочками не наблюдалось. Однако, временной промежуток между первым обращением и верификацией диагноза у мальчиков был значительно меньше, чем у девочек, что в конечном итоге, привело к тому, что ХВ на момент верификации диагноза у мальчиков был достоверно меньше, чем у девочек, при этом по сравнению с девочками мальчики имели меньшее отставание в росте и большую скорость роста.

Полученные гендерные различия, вероятно, обусловлены тем, что для социальной адаптации адекватное физическое развитие у лиц мужского пола имеет большую значимость по сравнению с лицами женского пола, что объясняет большую

обеспокоенность родителей и большую настороженность врачей в отношении мальчиков.

При сравнении детей без и с ССР оказалось, что на момент первого обращения к эндокринологу, так же как и на момент верификации диагноза, последние были достоверно младше, и это несмотря на то, что временной промежуток между первым обращением к эндокринологу и верификацией диагноза у них оказался достоверно больше, чем у детей без ССР. На момент диагностики дети с синдромом отличались значительно большим отставанием в росте и меньшей скоростью роста. Помимо этого, дети с ССР имели выраженные фенотипические особенности, что, зачастую, мотивировало родителей обратиться за медицинской помощью в более ранние сроки. Этим, вероятно, объясняется тот факт, что на момент первого обращения к эндокринологу и верификации диагноза они оказались достоверно младше детей без ССР. Большой временной промежуток между данными событиями у детей с синдромом, может быть обусловлен дополнительным временем, затраченным на генетическое консультирование и в ряде случаев – проведение молекулярно-генетической диагностики.

3.5 Фенотипические особенности низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития

Оценка фенотипических особенностей была проведена всем детям, включенным в исследование (N = 321).

С целью выявления асимметрии тела проводилось измерение следующих показателей:

- расстояние от угла лопатки до срединной позвоночной линии,
- ширина кисти: расстояние между головками II – V пястных костей
- длина кисти (кисть в разогнутом положении): расстояние между лучезапястным суставом и кончиком среднего пальца,
- длина предплечья: расстояние от локтя до запястья,
- длина ноги: расстояние от паха до пятки по внутренней стороне ноги,

- длина голени (по задней стороне): расстояние от коленного сгиба до пятки
- длина ступни (измерение по контуру следа ноги на бумаге, в положении ребенка стоя): расстояние от пятки до самого длинного пальца,
- обхват плеча и бедра: обхват на уровне средней трети длины.

Помимо этого, оценивалось расположение ягодичных складок и коленных сгибов на одном уровне. Проводилось визуальное сравнение размера глаз, бровей, расположение на одном уровне бровей, глаз, уголков рта.

Левосторонняя гемигипоплазия (меньшие размеры левой половины тела по сравнению с правой на 1-5 мм) у правшей, а также правосторонняя гемигипоплазия у левшей (меньшие размеры правой половины тела по сравнению с левой на 1-5 мм) не являются достоверными доказательствами наличия асимметрии тела, поскольку являются физиологическими. В силу этих причин левосторонняя гемигипоплазия у правшей и правосторонняя гемигипоплазия у левшей диагностировалась при различии показателей длины ног более 10 мм и наличии других признаков асимметрии тела.

Среди обследованных низкорослых детей с ЗВУР, асимметрия тела встретилась только у детей с ССР, она выявлена в 43,75% случаев (N = 63), с равной частотой у мальчиков: 46,38% (N = 32) и девочек: 41,33% (N = 31) (**рис. 20-24, 26**). У 49,21% (N = 31) детей наблюдалась левосторонняя гипоплазия тела, у 50,79% - правосторонняя (N = 32). Среди детей с асимметрией тела оказалось 8 левшей, у 5 из них отмечалась левосторонняя гемигипотрофия. Соотношение участия правой и левой сторон в формировании асимметрии тела составило 1:1.

Разница длины ног при асимметрии тела колебалась от 10 мм до 40 мм. Для ее коррекции, при дельте длины ног до 20-25 мм, в большинстве случаев достаточно ношение ортопедической стельки, при большей асимметрии – специальной ортопедической обуви.

Оценка качественных признаков, таких как гипоплазия нижней челюсти и «треугольное» лицо проводилась визуально, выявление признака основывалось на особенностях строения черепа, преобладании мозговой части черепа над лицевой.



Пациентка Т.

Хронологический возраст: 2 года 5 месяцев

Костный возраст: 18 месяцев

Фенотипические особенности:

- правосторонняя гемигипоплазия,
- низкорослость:
 - рост (при опоре на правую ногу) 73,2см, SDS роста: -4,08
 - рост (при опоре на левую ногу): 75,7см, SDS роста: -3,36
 - Δ длины ног: 2,5 см
 - рост средний: 74,5см, SDS роста: -3,71
- дефицит массы тела: масса тела: 6,3кг, SDS массы тела: -4,50
- преобладание дефицита массы тела над дефицитом роста:
 - ИМТ: 11,17 кг/м², SDS имт: -6,24
- большой выступающий лоб, лицо «треугольной формы»
- тонкие губы

Рисунок 20. Синдром Сильвера-Рассела. Фенотипические особенности



Пациент П.

Хронологический возраст: 3 года 10 месяцев

Костный возраст: 12 месяцев

Фенотипические особенности:

- левосторонняя гемигипоплазия,
- низкорослость:
 - рост (при опоре на правую ногу) 87,8см, SDS роста: -2,98
 - рост (при опоре на левую ногу): 85,7см, SDS роста: -3,48
 - Δ длины ног: 2,1 см
 - рост средний: 86,75см, SDS роста: -3,23
- дефицит массы тела: масса тела: 9,9кг, SDS массы тела: -3,44
- преобладание дефицита массы тела над дефицитом роста:
 - ИМТ: 13,16 кг/м², SDS имт: -2,72
- большой выступающий лоб, лицо «треугольной формы»
- тонкие губы

Рисунок 21. Синдром Сильвера-Рассела. Фенотипические особенности



← Рисунок 22. Левосторонняя гемигипоплазия лица



Рисунок 23. Гипоплазия нижней челюсти. «Треугольное лицо»



Пациент К.

Хронологический возраст: 5 лет 4 месяца

Костный возраст: 2 года

Фенотипические особенности:

- левосторонняя гемигипоплазия,
- низкорослость:

рост (при опоре на правую ногу) 97,5см, SDS роста: -2,65

рост (при опоре на левую ногу): 95,3см, SDS роста: -3,11

Δ длины ног: 2,2 см

рост средний: 96,4см, SDS роста: -2,88

- дефицит массы тела: масса тела: 11,2кг, SDS массы тела: -3,19

- преобладание дефицита массы тела над дефицитом роста:

ИМТ: 12,05 кг/м², SDS имт: -4,04

нижней челюсти, лицо

Рисунок 24. Синдром Сильвера-Рассела. Фенотипические особенности



Пациент Д.

Хронологический возраст: 9 лет 4 месяца

Костный возраст: 6 лет

Рост: 107,4 см, SDS роста: -4,27

Фенотипические особенности: оттопыренные уши

Рисунок 25. Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития



Пациент П.

Хронологический возраст: 6 лет 2 месяца

Костный возраст: 4 года

Рост: 100,2 см, SDS роста: -2,96, Масса тела: 12.0 кг, SDS имт: -3,80

Фенотипические особенности: двусторонний птоз

Рисунок 26. Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития

Большой выступающий лоб значительно чаще наблюдался у детей с ССР по сравнению с детьми без ССР (Приложение, **табл.15**): у 101 ребенка с ССР (70,14%) и 18 детей без ССР (10,17%).

Для детей с ССР характерной фенотипической особенностью является гипоплазия нижней челюсти: выявлена у 111 (77,08%) детей с ССР и 13 (7,34%) детей без ССР (**рис. 23, 24**). Сочетание большого выступающего лба и гипоплазии нижней челюсти приводят к формированию своеобразного овала лица, являющегося типичным фенотипическим признаком синдрома Сильвера-Рассела - лица «треугольной формы» (**рис. 20, 23, 24**). Данная особенность встретилась в 82,64% случаев (N = 119) среди детей с ССР и в 6,32% (N = 11) среди детей без ССР.

Маленький размер нижней челюсти, обуславливает формирование правильного зубного ряда. Зачастую неправильный рост зубов наблюдается на обеих челюстях, при смене зубов проблема усугубляется. Неправильный рост зубов был выявлен в 61,82% случаев (N = 89) у детей с ССР и в 14,69% (N = 26) у детей без ССР.

Гипоплазия эмали молочных зубов, проявляющаяся в виде пятен округлой или неправильной формы от беловатого до коричневатого цвета или в виде углублений в эмали правильной округлой/овальной или неправильной формы с четкими границами на передней поверхности зубов, а также в виде неправильной формы зубов (конусообразная, грушевидная), была выявлена у 53 детей (16,51%), с одинаковой частотой у мальчиков и девочек: 17,79% (15,19%), детей с и без ССР: 19,40% и 14,12%, соответственно.

Гипоплазия эмали относится к порокам ее развития, характеризуется неправильным формированием дентина и проявляется в количественном и качественном нарушении эмали зубов, неправильной формой зубов. Считается, что дисплазия эмали молочных зубов может являться результатом глубоких обменных нарушений в организме плода вследствие фетоплацентарной недостаточности, а также неблагоприятных условий в первые месяцы жизни ребенка, поскольку формирование молочных зубов происходит в этом периоде [21]. Гипоплазия эмали молочных зубов является фактором риска развития кариеса у детей дошкольного возраста, гнойных воспалений ротовой полости.

Статистические данные о частоте дисплазии эмали колеблются в широких пределах и в значительной степени зависят от экологической ситуации региона. Так, по данным зарубежных и отечественных авторов распространенность дисплазии эмали составляет от 5 до 40%, в России от 17 до 40% детей имеют гипоплазию эмали постоянных зубов и, порядка 10% - молочных [6, 21]. Дети, принявшие участие в исследовании, проживали в различных регионах Российской Федерации. Несколько более высокая частота распространения дисплазии эмали молочных зубов в обследованной группе, может быть обусловлена неблагоприятными условиями внутриутробного развития.

По сравнению с детьми без синдрома, среди детей с ССР чаще встречались тонкие губы (**рис. 20, 21**): 59,72% и 7,34%, соответственно и опущенные уголки рта: 47,22% и 15,25%, соответственно. Клинодактилию V пальцев кистей имели все дети (100%) с ССР и 34 ребенка (19,21%) без ССР (**рис. 27**). Наличие «готического» нёба у детей с ЗВУР выявлено в 31,15% случаев, у детей с ССР данная особенность встречалась чаще: 47,92% и 17,51% , соответственно.



Рисунок 27. Клинодактилия V пальцев кистей

Эпикант у детей с ЗВУР встретился в 13,40% случаев, при ССР более чем в два раза чаще: 20,14% и 7,91%, соответственно, так же как и птоз век: 8,33% и 2,26%, соответственно.

Такие фенотипические особенности, как оттопыренные уши, низкий рост волос на шее сзади, пигментные пятна цвета «кофе с молоком» у детей с и без ССР наблюдались с равной частотой (Приложение, **табл. 15**). Значимых различий между мальчиками и девочками по частоте встречаемости ни одного из фенотипических признаков выявлено не было.

3.6 Особенности костного созревания у низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития

Анализ скорости костного созревания был проведен при первичном эндокринологическом обследовании у 287 низкорослых детей, родившихся с ЗВУР (146 мальчиков/141 девочка; 129 детей с ССР/158 – без ССР). Хронологический возраст на момент исследования в общей группе составил $5,15 \pm 2,02$ лет, мальчики были значительно младше девочек: $4,86 \pm 2,05$ года и $5,45 \pm 1,94$ лет, соответственно, $p = 0,000933$, дети с ССР - моложе детей без ССР: $4,66 \pm 1,54$ года и $5,56 \pm 2,26$ лет, соответственно, $p = 0,000896$ (**табл.16**).

Костный возраст в общей группе составил $3,26 \pm 2,39$ года, у мальчиков данный показатель был достоверно меньше, чем у девочек: $2,90 \pm 2,35$ года и $3,62 \pm 2,38$ года, соответственно, $p = 0,0026$, у детей с ССР - меньше, чем в группе без ССР: $2,73 \pm 1,97$ года и $3,20 \pm 2,71$ года, соответственно, $p = 0,001143$. Скорость костного созревания у низкорослых детей с ЗВУР оказалась замедленной: в общей группе детей наблюдалось отставание КВ от ХВ на $1,92 \pm 0,69$ года, у мальчиков отставание составило $1,98 \pm 0,67$ года, у девочек – $1,85 \pm 0,71$ года, без достоверных различий между ними. КВ у детей без ССР в среднем отставал от ХВ на $1,88 \pm 0,67$ года, в группе без ССР – на $1,96 \pm 0,71$ года, достоверных различий между группами не выявлено.

Выявлена обратная корреляционная связь между хронологическим возрастом ребенка и дельтой хронологический возраст – костный возраст (Δ ХВ-КВ). Чем старше ребенок, тем меньше КВ отстает от хронологического (**рис.28**). Значимость коэффициентов корреляции представлена в Приложении, **табл.16**.

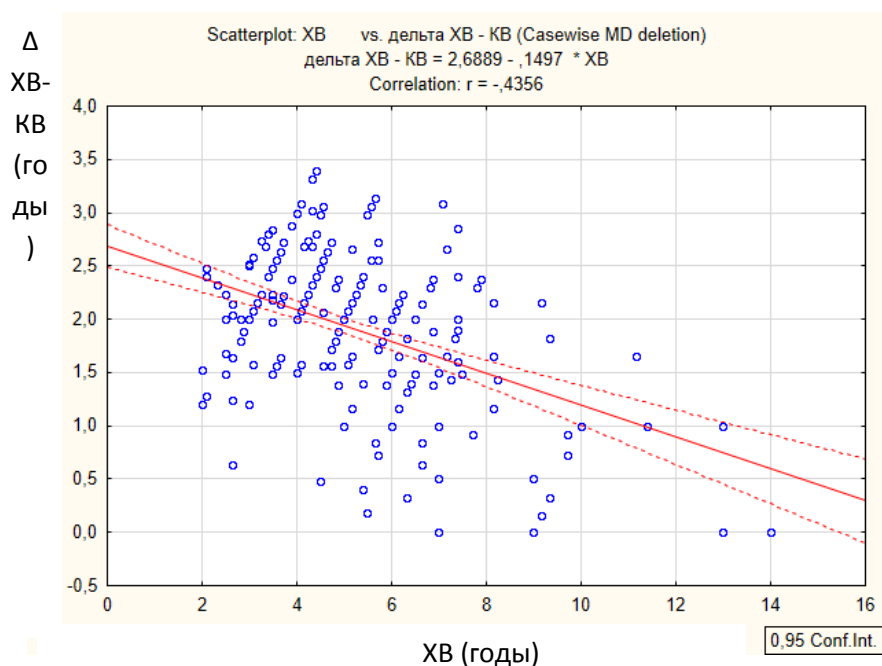


Рисунок 28. Корреляция между хронологическим возрастом и дельта ХВ–KB, общая группа

С целью детального изучения спонтанной прогрессии костного созревания, в группе из 146 человек (78 детей без ССР/68 детей с ССР; 88 мальчиков/79 девочек) проведен анализ KB и ХВ в динамике (Приложение, **табл. 13**). У детей было проведено 4 определения костного возраста с временным промежутком между определениями около 2 лет.

Исходно, девочки были старше мальчиков ($p = 0,001164$). При динамическом наблюдении, различия между мальчиками и девочками по KB и Δ ХВ-KB сохранялись (Приложение, **табл.17**). Различий между детьми без и с ССР ни по одному показателю выявлено не было.

В общей группе отставание KB от ХВ прогрессивно уменьшалось по мере взросления детей от исходного $1,87 \pm 0,69$ до $0,22 \pm 0,64$ - через 6 лет наблюдения (**рис. 29**). Аналогичная динамика костного созревания наблюдалась у мальчиков и у девочек, детей с и без ССР. Достоверных различий в скорости костного созревания между детьми без и с ССР, выявлено не было. Через 6 лет наблюдения у 28 детей, с равной частотой без и с ССР: 13 человек без ССР (10 девочек) и 15 человек с ССР (12 девочек) отмечалось опережение костного возраста.

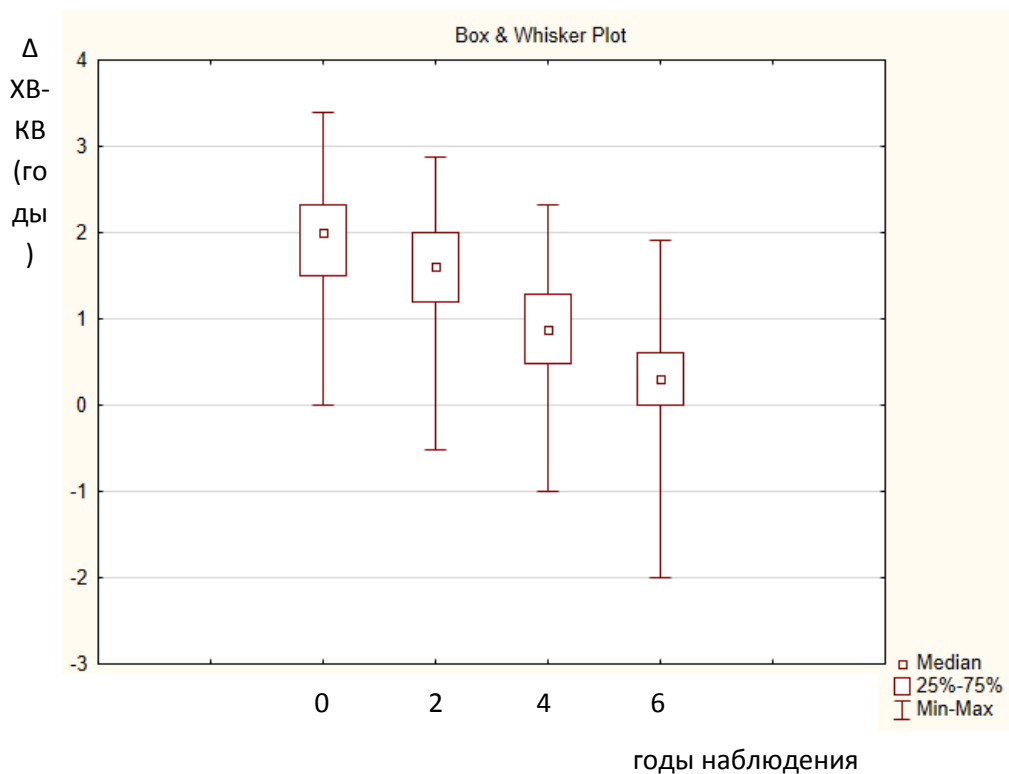


Рисунок 29. Динамика Δ XB-KB по мере взросления детей, общая группа

Таким образом, с возрастом у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, наблюдалась спонтанная прогрессия костного созревания, которая к началу полового созревания приводила к нивелированию отставания костного возраста, а зачастую - к его опережению.

3.7 Половое развитие у низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития в анамнезе

Время начала и продолжительность полового развития были проанализированы в группе низкорослых детей, родившихся с ЗВУР и достигших конечного роста (N = 113, мальчиков/49 девочек; 54 без ССР/59 с ССР).

Хронологический возраст на момент начала пубертата в общей группе составил $11,42 \pm 1,12$ лет. Как и в общей популяции здоровых детей, девочки вступали в период полового развития раньше, чем мальчики: $11,14 \pm 1,42$ лет и $11,65 \pm 0,76$ лет, соответственно, $p = 0,014231$. Средний возраст вступления в период полового

развития у детей с ССР оказался меньше, чем у детей без ССР: $11,46 \pm 1,27$ лет и $11,84 \pm 0,76$ лет, соответственно, $p = 0,000217$ (Приложение, **табл. 18**). Мальчики с ССР вступали в пубертат раньше, чем мальчики без ССР: $11,28 \pm 0,70$ лет и $12,02 \pm 0,67$ лет, соответственно, $p = 0,000059$; девочки с ССР – раньше девочек без ССР: $10,67 \pm 1,70$ лет и $11,59 \pm 0,83$ лет, соответственно, $p = 0,015754$.

Преждевременное половое развитие (начало пубертата у мальчиков до 9 лет, у девочек – до 8 лет) отмечено у двух девочек с ССР. Среди мальчиков, а также среди девочек без ССР случаев преждевременного полового развития не наблюдалось.

У девочек средний ХВ менархе составил $13,32 \pm 1,32$ лет, имелись достоверные различия между группой с и без ССР: $12,77 \pm 1,54$ лет и $13,91 \pm 0,72$ лет, соответственно, $p = 0,006293$. Период от начала полового развития до менархе в среднем составил $2,19 \pm 0,23$ лет, у девочек с ССР он оказался короче, чем у девочек без ССР: $2,10 \pm 0,21$ лет и $2,30 \pm 0,22$ лет, соответственно, $p = 0,001559$.

Таким образом, для детей с ССР характерно более раннее начало полового развития по сравнению с детьми без ССР, после начала полового развития у девочек с ССР менархе наступает раньше, чем у девочек без данного синдрома.

3.8 Конечный рост людей с ЗВУР в анамнезе, не имевших спонтанного ростового ускорения роста в первые годы жизни

Конечный рост был проанализирован в группе из 113 человек (64 мужчины/49 женщины; 54 без ССР, 59 с ССР). Средне-родительский рост (СРР) в анализируемой группе составил $167,51 \pm 8,92$ см, что соответствовало SDS_{СРР}: $-0,29 \pm 0,87$ (Приложение, **табл.18**). СРР лиц мужского пола в среднем составил $173,95 \pm 4,63$ см, SDS_{СРР}: $-0,16 \pm 0,73$. СРР женщин оказался равным $159,43 \pm 5,90$ см, SDS_{СРР}: $-0,46 \pm 1,01$. Ожидаемо, что СРР мужчин был выше, чем у женщин как в общей группе: $173,95 \pm 4,63$ см и $159,43 \pm 5,90$ см, соответственно, $p = 0,000000$, так и отдельно в группах без ССР: $172,76 \pm 4,91$ см и $159,06 \pm 6,36$ см, соответственно, $p = 0,000000$, и с ССР: $175,06 \pm 4,13$ см и $159,79 \pm 5,52$ см, соответственно, $p = 0,000000$. Различий между мужчинами и женщинами по SDS_{СРР} в общей группе и с ССР не

имелось, тогда как в группе без ССР SDS_{сpp} мужчин оказался выше, чем у женщин: $-0,39 \pm 0,78$ и $-0,54 \pm 1,10$, соответственно, $p = 0,001$.

В целом, группы без и с ССР по средне-родительскому росту и по SDS_{сpp} были сопоставимы. Тем не менее, SDS_{сpp} мужчин с ССР оказался ниже, чем мужчин без ССР: $-0,39 \pm 0,78$ и $0,05 \pm 0,62$, соответственно, $p = 0,034362$. Среди женщин без и с ССР значимых различий по CPP и SDS_{сpp} выявлено не было.

Конечный достигнутый рост (КДР) в общей анализируемой группе составил $151,35 \pm 8,56$ см, что соответствовало SDS_{кдр}: $-2,83 \pm 0,77$. КДР лиц мужского пола составил $157,95 \pm 3,91$ см, SDS_{кдр}: $-2,52 \pm 0,59$. КДР женщин оказался равным $143,07 \pm 4,67$ см, SDS_{кдр}: $-3,23 \pm 0,79$. КДР у мужчин закономерно оказался выше, чем у женщин как в общей группе, так и отдельно в группах без и с ССР. Аналогично, SDS_{кдр} у мужчин был выше, чем у женщин как в общей группе, так и в группах без ССР и с ССР.

Сравнения КДР в группах без и с ССР показали, что различия имелись только между женщинами без и с ССР: $144,40 \pm 4,55$ см и $141,78 \pm 4,54$ см, соответственно, $p = 0,015469$, однако по SDS_{кдр} данные группы не отличались. Подобных различий в мужских группах не наблюдалось. Общие группы без и с ССР различались по SDS_{кдр}: $-2,69 \pm 0,69$ и $-2,96 \pm 0,82$, соответственно, $p = 0,047612$, хотя по абсолютным показателям КДР группы различий не имели (**рис. 30**).

В общей группе дельта между CPP и КДР (Δ CPP-КДР) составила $16,16 \pm 4,58$ см, что соответствовало дельте SDS_{сpp} – SDS_{кдр} (Δ SDS_{сpp}-SDS_{кдр}): $2,54 \pm 0,83$. Различий по Δ CPP-КДР между мужчинами и женщинами не наблюдалось, однако по Δ SDS_{сpp}-SDS_{кдр} мужчины значимо отличались от женщин: $2,35 \pm 0,69$ и $2,77 \pm 0,93$, соответственно, $p = 0,024490$. Данное различие наблюдалось за счет группы без ССР, в которой мужчины и женщины по Δ SDS_{сpp}-SDS_{кдр} достоверно различались: $2,00 \pm 0,62$ и $2,53 \pm 0,86$, соответственно, $p = 0,021494$.

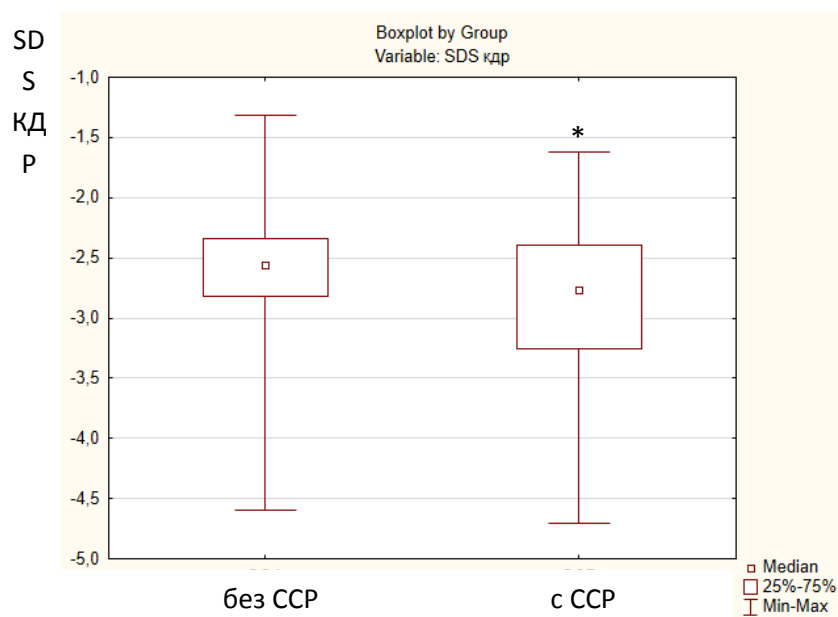


Рисунок 30. SDS конечного достигнутого роста в группах без и с ССР

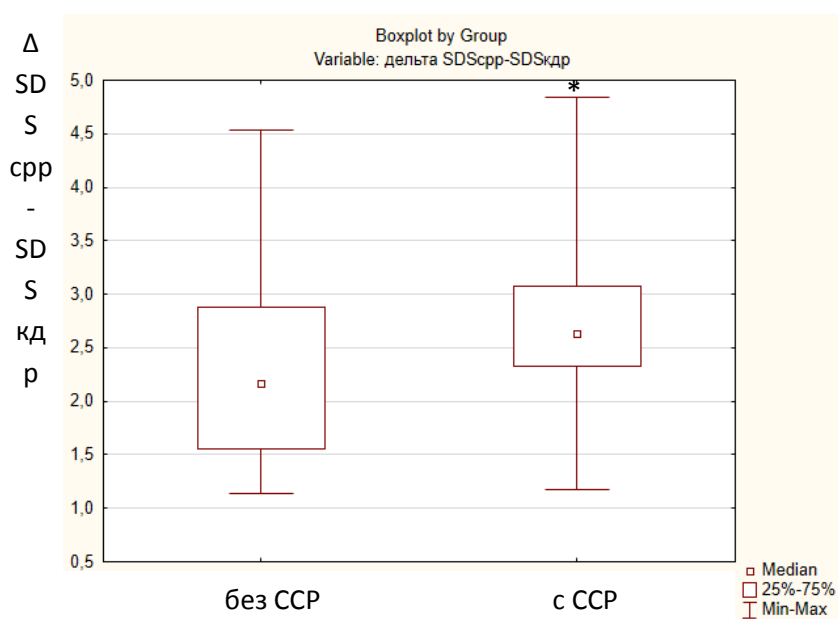


Рисунок 31. Δ SDS сpp - SDS кдр в группах без и с ССР

Сравнение групп без и с ССР показало, что у лиц с ССР Δ СPP-КДР оказалась достоверно больше, чем у лиц без ССР как в общих группах: $17,96 \pm 4,71$ см и $14,25 \pm 3,60$ см, соответственно, $p = 0,000032$; так и отдельно среди мужчин с и без ССР: $17,93 \pm 3,82$ см и $13,93 \pm 3,84$ см, соответственно, $p = 0,000529$; и среди женщин с и без ССР: $18,01 \pm 5,72$ см и $14,66 \pm 3,31$ см, соответственно, $p = 0,037337$. Аналогичные различия имелись и по Δ SDSсpp-SDSкдр: в общих группах с и без ССР:

2,83±0,77 и 2,24±0,78, соответственно, $p = 0,00019$ (рис.31); а также мужских группах с и без ССР: 2,69±0,58 и 2,00±0,62, соответственно, $p = 0,000144$.

Выявлены прямые корреляции между КДР и ХВ на момент начала пубертата в общей группе обследованных (рис. 32), общих гендерных группах, группах без и с ССР, в группе мужчин с ССР и группе женщин с ССР (Приложение, табл.18). Помимо этого, обнаружены прямые корреляции между SDSкдр и ХВ на момент начала пубертата в общей группе обследованных, общих гендерных группах (рис.33), группах без и с ССР и в группе мужчин с ССР.

В общей группе женщин, а также в группе женщин с ССР выявлены прямые корреляции между КДР и ХВ менархе (рис.34), а также между SDSкдр и ХВ менархе. Значимых корреляций между Δ СРР-КДР и ХВ начала пубертата, а также между Δ SDSсрр-SDSкдр и ХВ начала пубертата выявлено не было.

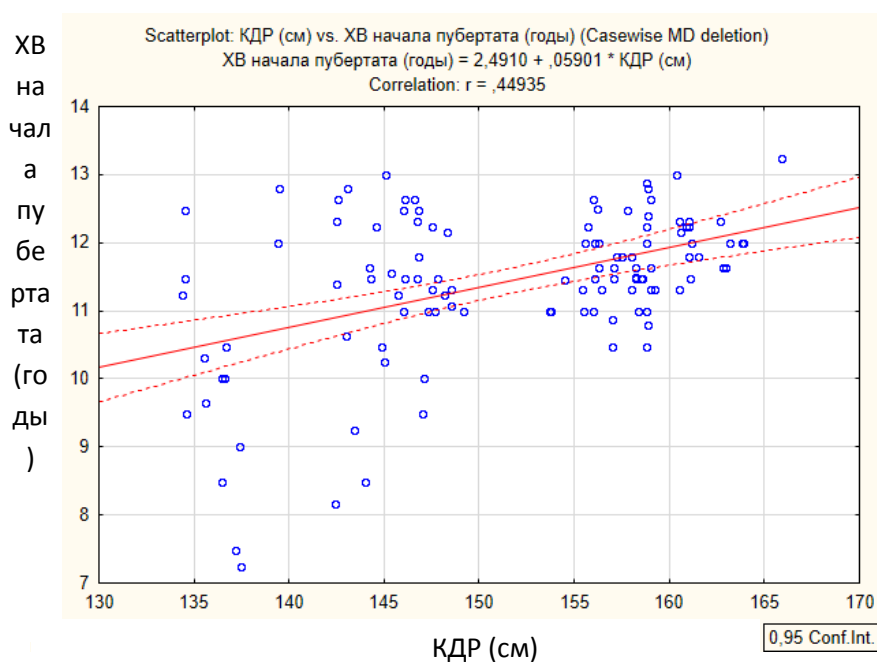


Рисунок 32. Корреляция между ХВ начала пубертата и КДР, общая группа

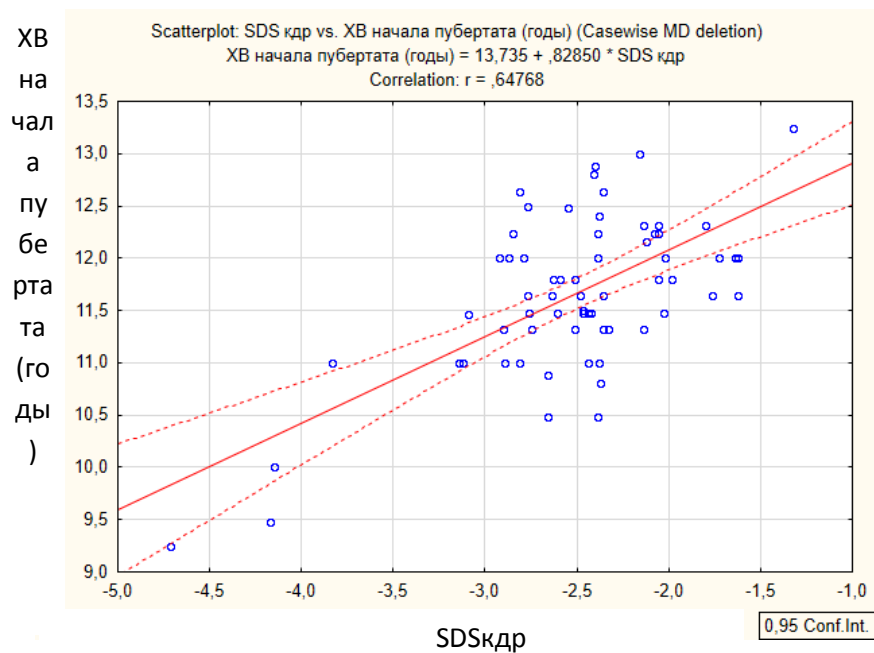


Рисунок 33. Корреляция между XB начала пубертата и SDSкдр, мужчины

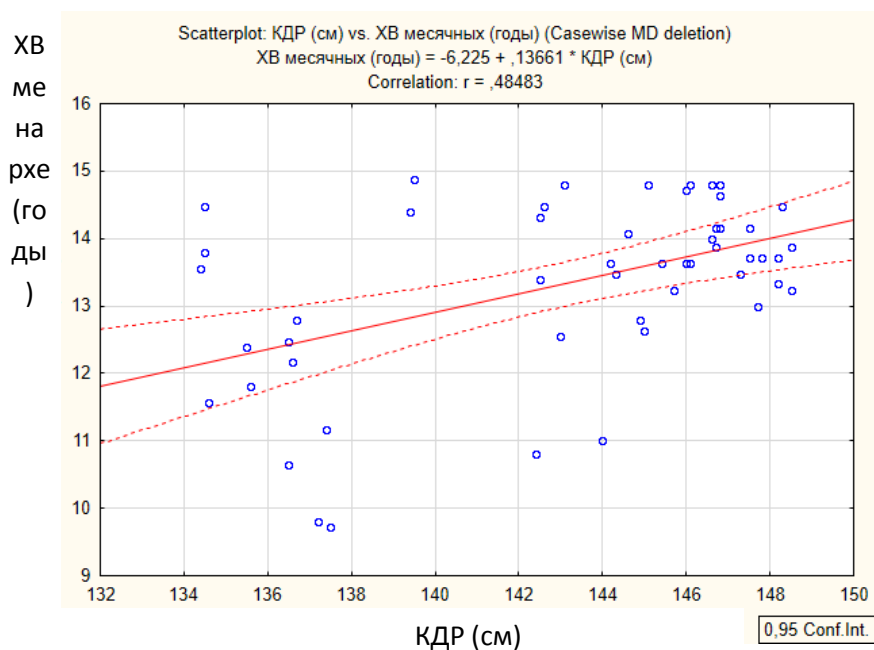


Рисунок 34. Корреляция между XB менархе и КДР, женщины

Таким образом, СРР рост детей с ЗВУР соответствовал общепопуляционным значениям, у мужчин СРР был закономерно выше, чем у женщин, однако по SDSсрр различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. В целом, группы без и с ССР по средне-родительскому росту и SDSсрр оказались

сравнимыми, различие выявлено лишь между мужчинами без и с ССР (у последних SDSсpp оказался несколько выше).

КДР низкорослых детей с ЗВУР оказался значимо ниже СРР во всех группах, равно как и SDSкдр – ниже SDSсpp. Женщины достигли худших показателей конечного роста по сравнению с мужчинами. Помимо этого, Δ SDSсpp-SDSкдр у женщин была достоверно больше, чем у мужчин, то есть у женщин дефицит КДР по сравнению со СРР оказался значительно больше, чем у мужчин.

Конечный рост пациентов с ССР оказался меньше, чем пациентов без ССР: SDSкдр ниже, Δ СРР-КДР и Δ SDSсpp-SDSкдр - значительно больше. Таким образом, дефицит конечного роста по сравнению со средне-родительским у лиц с СРР достоверно больше, чем без ССР.

Данные результаты связаны с возрастом начала полового развития, который был меньше у женщин по сравнению с мужчинами, в группе с ССР – меньше по сравнению с группой без ССР. У женщин, помимо этого, имел значение возраст начала менархе. Выявленные прямые корреляции между ХВ начала пубертата и КДР, ХВ начала пубертата и SDSкдр, ХВ менархе и КДР, а также ХВ менархе и SDSкдр подтверждают факт влияния полового развития на результаты конечного роста у низкорослых детей с ЗВУР.

Глава IV

Гормонально-метаболические особенности низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития

4.1 Состояние системы СТГ-ИФР при низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития

Патофизиология неадекватного постнатального ускорения в росте у низкорослых детей с ЗВУР недостаточно изучена, кроме того она может быть различной, поскольку сама по себе группа низкорослых детей с ЗВУР является гетерогенной [46, 188].

С целью изучения состояния системы СТГ-ИФР у низкорослых детей с ЗВУР у 253 человек (130 мальчиков/123 девочки, 133 без ССР/120 с ССР) была оценена базальная и стимулированная секреция СТГ, уровни ИФР1 сыворотки, из них у 63 человек (30 мальчиков/33 девочки, 34 без ССР/29 с ССР) - концентрация ИФР2 и ИФРСБЗ. ХВ на момент обследования 253 детей составил $6,48 \pm 2,41$ лет. Достоверных различий между мальчиками и девочками, детьми без и с ССР выявлено не было. SDS роста на момент обследования в общей группе составил $-3,04 \pm 0,72$, девочки были значимо ниже мальчиков как в общей группе (SDS роста): $-3,13 \pm 0,66$ и $-2,96 \pm 0,76$, соответственно, $p = 0,021342$, так и в группе детей без ССР: $-3,09 \pm 0,61$ и $-2,73 \pm 0,59$, соответственно, $p = 0,000343$ (Приложение, табл. 19). Помимо этого, SDS роста детей с ССР был значительно ниже SDS роста детей без ССР, как в общей группе: $-3,20 \pm 0,78$ и $-2,90 \pm 0,62$, соответственно, $p = 0,001903$, так и отдельно в группе мальчиков с ССР: $-3,25 \pm 0,86$ и $-2,73 \pm 0,59$, соответственно, $p = 0,000833$.

Базальный уровень СТГ в общей группе составил $2,20 \pm 3,63$ нг/мл, у детей с ССР он оказался достоверно выше как в общей группе: $2,90 \pm 4,06$ нг/мл и $1,56 \pm 3,08$ нг/мл, соответственно, $0,000012$, так и отдельно среди мальчиков: $3,71 \pm 5,20$ нг/мл и $1,69 \pm 2,23$ нг/м, соответственно, $p = 0,03286$, а также среди девочек: $2,15 \pm 2,37$ нг/мл и $1,41 \pm 3,87$ нг/мл, соответственно, $p = 0,000005$. Помимо этого, в группе детей без

ССР базальный СТГ у мальчиков был выше, чем у девочек: $1,69 \pm 2,23$ нг/мл и $1,41 \pm 3,87$ нг/мл, соответственно, $p = 0,004110$. Следует отметить, что у 25 детей (9,88%) базальный показатель СТГ был выше 5 нг/мл, из них у 11 человек – выше 10 нг/мл (Приложение, **табл. 19**).

Среднее значение СТГ на стимуляционной пробе в общей группе составило $9,48 \pm 5,58$ нг/мл, значимых различий между мальчиками и девочками, между детьми без и с ССР выявлено не было.

При проведении СТГ-стимуляционных проб, у 4-х человек с ССР были выявлен низкий ($< 7,0$ нг/мл) максимально стимулированный уровень, все остальные дети имели максимальный СТГ $> 7,0$, что исключало тотальный СТГ-дефицит.

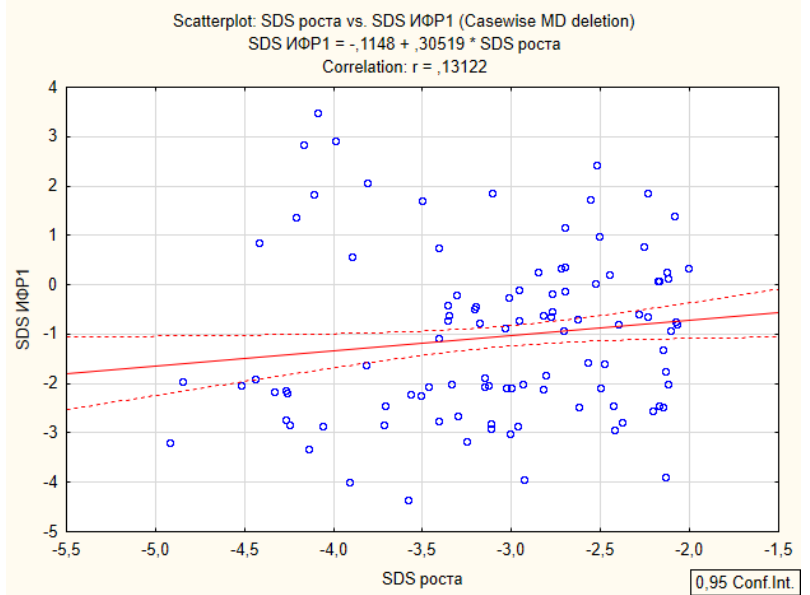
Максимальное стимулированное значение СТГ в общей группе составило $18,25 \pm 7,37$ нг/мл, имелись значимые различия между мальчиками и девочками: $18,77 \pm 6,72$ нг/мл и $17,69 \pm 7,98$ нг/мл, соответственно, $p = 0,012476$. Аналогичные гендерные различия выявлены в группе детей без ССР (Приложение, **табл. 19**). У девочек с ССР данное значение оказалось выше по сравнению с девочками без ССР: $19,36 \pm 9,33$ нг/мл и $16,00 \pm 5,93$ нг/мл, соответственно, $p = 0,019108$.

Средняя концентрация ИФР1 в общей группе составила $89,89 \pm 57,86$ нг/мл, мальчики имели более высокие значения ИФР1 по сравнению с девочками: $95,17 \pm 58,81$ нг/мл и $84,30 \pm 56,54$ нг/, соответственно, $p = 0,047014$. Значимых различий по уровню ИФР1 между группами без и с ССР выявлено не было.

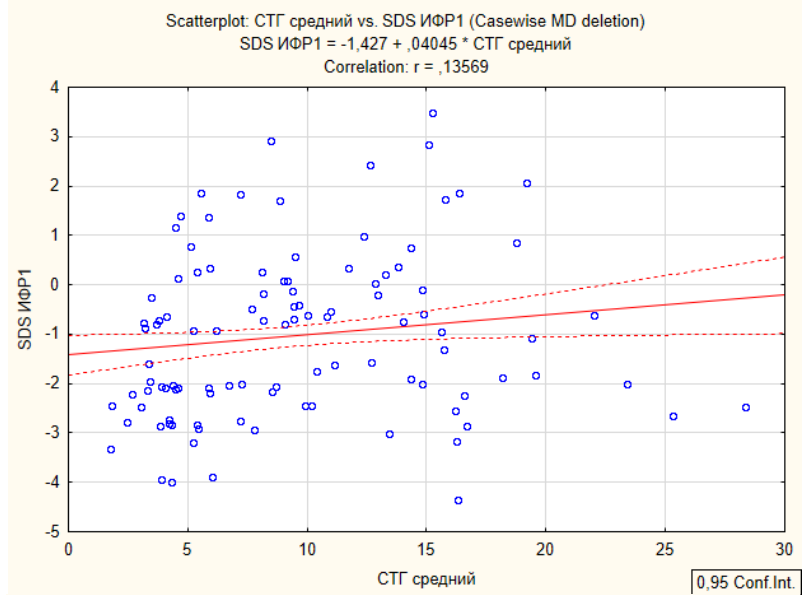
SDS ИФР1 у детей с ЗВУР оказался равным $-1,04 \pm 1,66$, как и при анализе абсолютных показателей, мальчики имели более высокие значения SDS ИФР1 по сравнению с девочками: $-0,90 \pm 1,65$ и $-1,19 \pm 1,67$, соответственно, $p = 0,047397$.

Выявлены слабые корреляции SDS ИФР1 с SDS роста, средним и максимальным стимулированным значениями СТГ на стимуляционной пробе (**рис. 35а-в**), SDS роста и максимальным значением СТГ.

а



б



в

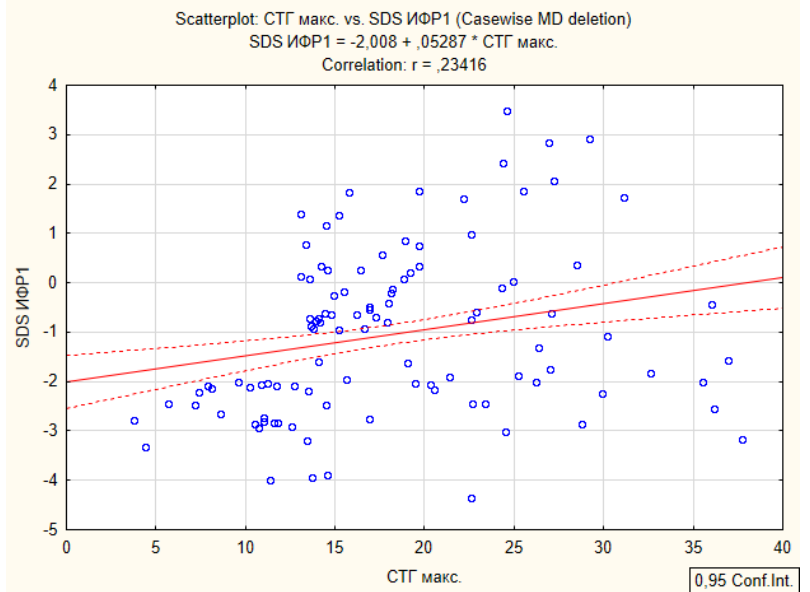


Рисунок 35.

Корреляции SDS ИФР1 с

а - SDS роста, **б** - макс. стимулированным СТГ, **в** – средним СТГ на пробе, общая группа

Сравнение мальчиков и девочек. Проведенный анализ показал, что низкорослые мальчики с ЗВУР имели по сравнению с девочками более высокие показатели ИФР1, SDS ИФР1, максимально стимулированного СТГ, при этом различий значений базального и среднего на стимуляционной пробе СТГ выявлено не было (Приложение, **табл. 19**). Мальчики без ССР по сравнению с девочками без ССР имели более высокие концентрации базального и максимально стимулированного СТГ. В группе детей с ССР различий показателей оси СТГ-ИФР1 между девочками и мальчиками выявлено не было.

При сравнении групп без и с ССР (дети с ССР имели большее отставание в росте и не отличались по хронологическому возрасту) оказалось, что значения СТГ были выше в последней группе (базальные значения - в общей группе, группе мальчиков и группе девочек; средние значения – в группе девочек; максимальные стимулированные – в группе девочек), тогда как различий показателей ИФР1 и SDS ИФР1 между данными группами не наблюдалось.

Из 253 детей у 63 человек были определены концентрации **ИФР2 и ИФРСБЗ**. Концентрация ИФР2 в общей группе составила $1010,15 \pm 346,10$ нг/мл, значимых различий по уровню ИФР2 между мальчиками и девочками, детьми без и с ССР выявлено не было. Концентрация ИФРСБЗ в общей группе составила $3177,9 \pm 1520,2$ нг/мл, как и в отношении ИФР2, достоверные различия между мальчиками и девочками, детьми без и с ССР не обнаружены (Приложение, **табл.20**). Выявлены корреляции ИФРСБЗ с ИФР1, SDS ИФР1 и ИФРСБЗ (**рис. 36а-в**).

При анализе концентраций СТГ и ИФР1 было замечено, что часть детей имеют сниженные максимально стимулированные концентрации СТГ, часть – нормальные или даже высокие, у одних значения ИФР1 снижены, у других – нормальные. Это послужило поводом разделить всех детей на 4 группы.

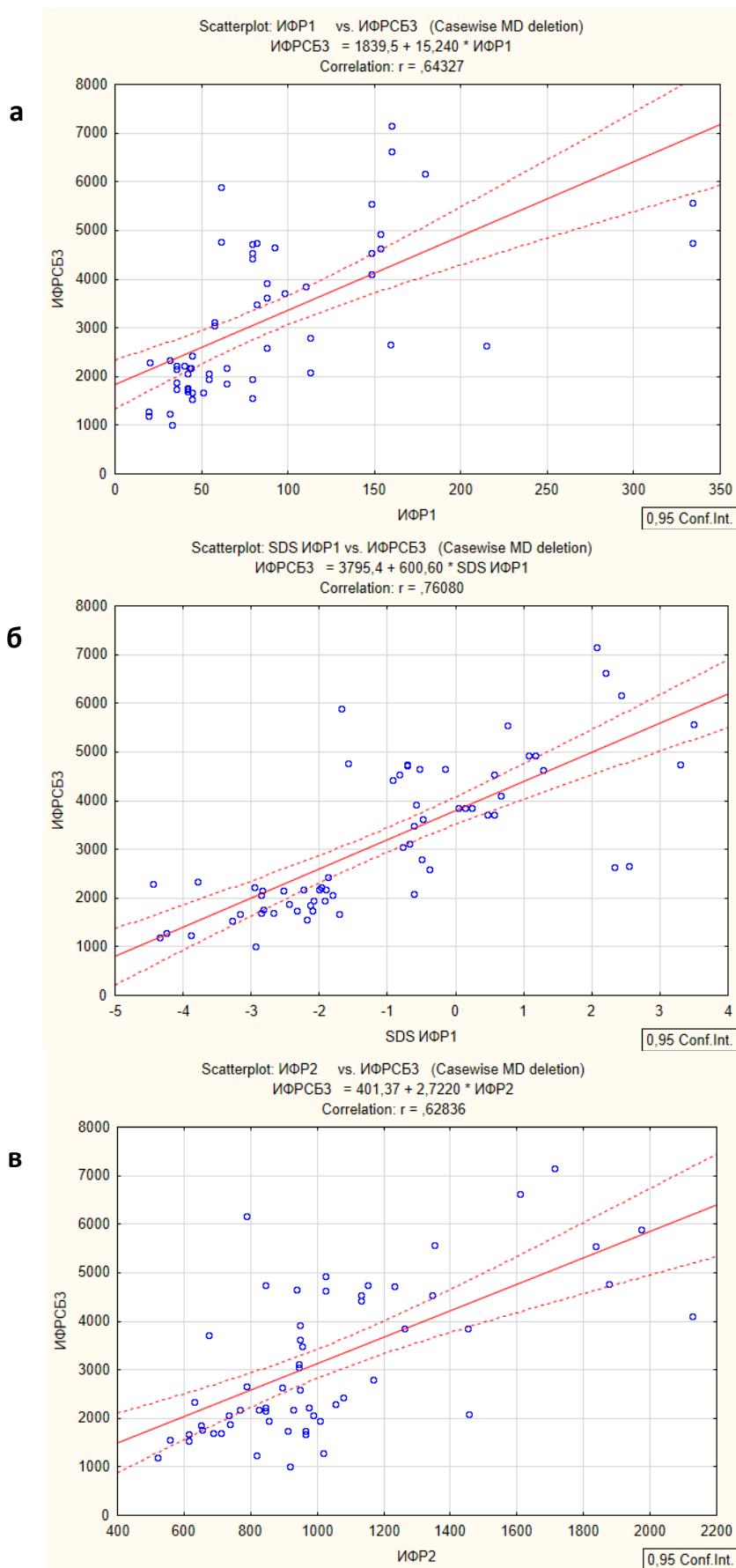


Рисунок 36.

Корреляции ИФРСБЗ с

а - ИФР1, б - SDS ИФР1, в – ИФР2, общая группа

Группа 1 N = 49 (19,40%): **низкий СТГ – низкий ИФР1**: максимально стимулированный СТГ снижен (< 10 нг/мл) или низко-нормальный (> 10 , но < 12), SDS ИФР1 < -2 . Особенностью данной группы явились сниженные/низко-нормальные значения СТГ, свидетельствующие, вероятно, о парциальном дефиците СТГ, что послужило причиной низкой концентрации ИФР1.

Группа 2 N= 67 (26,48%): **нормальный СТГ – низкий ИФР1/высокий СТГ – низко-нормальный ИФР1**: максимально стимулированный СТГ ≥ 12 нг/мл, но ≤ 20 нг/мл, SDS ИФР1 < -2 или максимально стимулированный СТГ > 20 нг/мл, SDS ИФР1 > -2 , но < -1 . Достаточная концентрация СТГ и сниженный ИФР1, вероятно, свидетельствуют о наличии сниженной чувствительности к СТГ у детей данной группы. Подобная аномалия со стороны системы СТГ-ИФР1 была отмечена в некоторых исследованиях [78, 343].

Группа 3 N = 119 (47,0%): **нормальный/высокий СТГ – нормальный ИФР1**: максимально стимулированный СТГ ≥ 12 , SDS ИФР1 > -2 , но $< +2$. В данную группу были отобраны дети, не имеющие явных нарушений со стороны системы СТГ-ИФР1, о чем свидетельствуют нормальные уровни СТГ и ИФР1.

Группа 4 N = 18 (7,12%): **высокий СТГ – высокий ИФР1**: максимально стимулированный СТГ > 20 нг/мл, SDS ИФР1 $> +2$. Высокие значения СТГ и ИФР1, наблюдающиеся у детей данной группы могут свидетельствовать о наличии сниженной чувствительности к ИФР1. Вероятность такой резистентности к ИФР1, которая частично может быть локализована на уровне гипоталамуса, передней доли гипофиза и ростовых пластин и сочетаться с высокими/высоко-нормальными концентрациями СТГ и ИФР-I была продемонстрирована в ряде исследований [35, 92, 111, 147, 371].

Среди мальчиков 50,0% детей оказались в группе 3, в группе 2 - 33,0% и 8,5% - в группах 1 и 4 (**рис.37а**). Среди девочек 43,9% вошли в группу 3, группу 1 составили 30,9%, 2 и 4 - 19,5% и 5,7%, соответственно. У детей без и с ССР большинство оказались в группе 3: 50,4% и 43,3%, соответственно, минимальное количество - в группе 4: 2,2% и 12,5%, соответственно (**рис. 37б**).

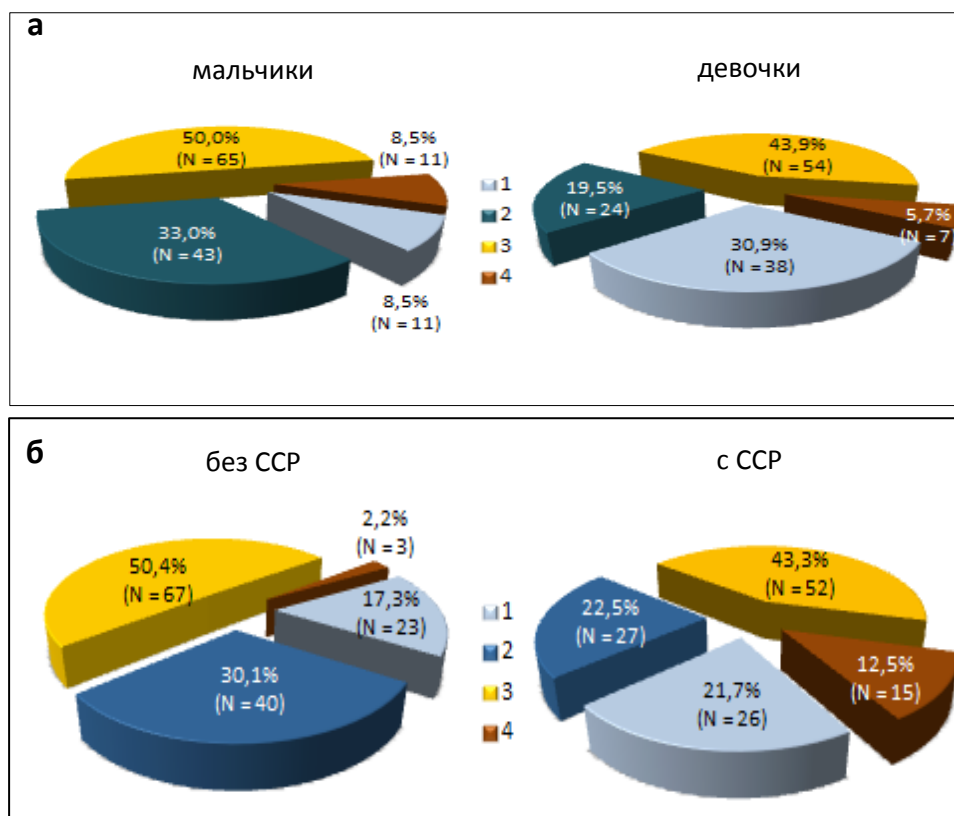


Рисунок 37. **Распределение по группам**
а – мальчики/девочки, **б** – без ССР/с ССР

По ХВ достоверных различий между группами выявлено не было, за исключением групп 1 и 3: $6,95 \pm 2,57$ лет и $6,18 \pm 2,23$ лет, соответственно, $p = 0,035134$ (**рис.38**). Дети во всех группах имели значительное отставание в росте, однако в группе 3 оно было меньше, чем в остальных: достоверные различия обнаружены по сравнению с группами 1 и 2, с группой 4 значимых различий выявлено не было, что вероятно, объясняется малочисленностью последней (**рис.39**). Группы 1 и 2, имеющие сниженные показатели ИФР1, ИФР2 и ИФРСБЗ, значимо отличались от группы 3 и по SDS роста.

Интересна группа 4, в которой значения SDS ИФР1, ИФР2 и ИФРСБЗ были значительно выше, чем в других (Приложение, **табл. 21-22, рис.40**), однако отставание в росте не меньше, чем в группах 1 и 2, а по сравнению с группой 3 – даже достоверно больше. Данный факт, вероятно, свидетельствует о наличии резистентности к ИФР1 и ИФР2, являющейся одной из причин низкорослости у детей с ЗВУР.

Рисунок 38.
Хронологический возраст
детей в различных группах

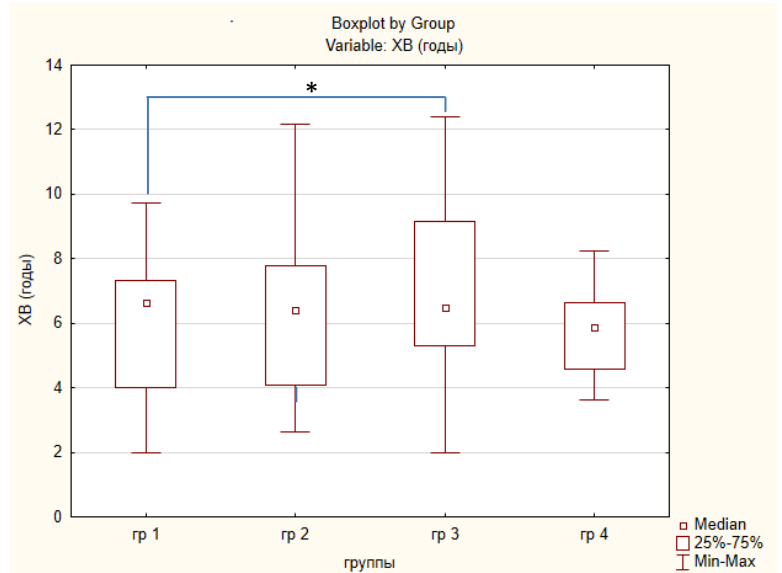


Рисунок 39.
SDS роста
у детей в различных группах

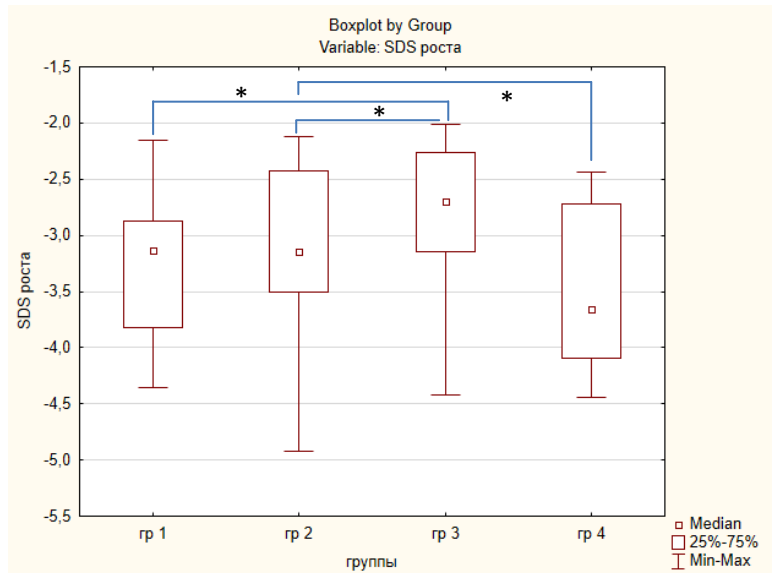
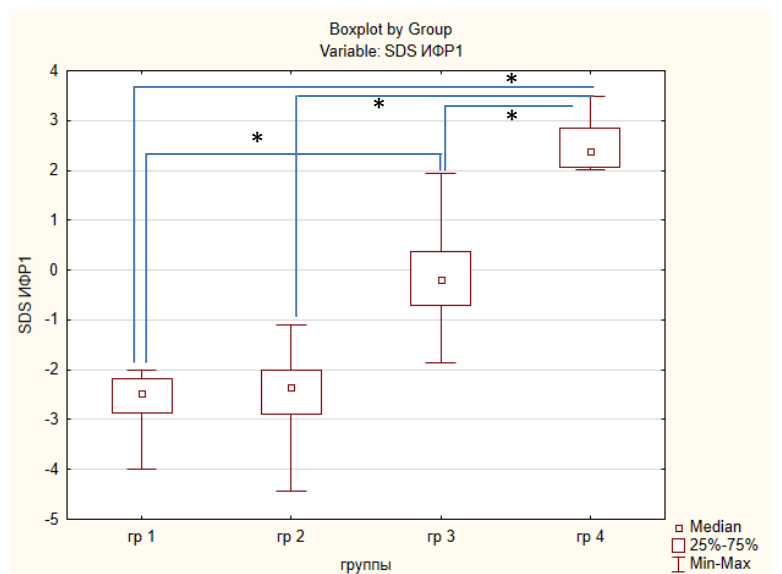


Рисунок 40.
SDS ИФР1
у детей в различных группах



Анализ состояния оси СТГ-ИФР у низкорослых детей с ЗВУР показал:

Концентрации ИФР1 находились в широком диапазоне, от 19,5 до 333,6, в косвенном эквиваленте: от -4,35 до 3,49 SD. У большинства детей, значения находились в пределах референсных показателей, средний SDS ИФР1: $-1,03 \pm 1,93$ [медиана: -0,92] соответствовал низко-нормальным значениям.

Характер секреции СТГ и концентраций ИФР1 свидетельствует о существовании различных вариантов парциальных нарушений системы СТГ-ИФР: дефицита СТГ (19,40%), резистентности к СТГ (26,48%), резистентности к ИФР1 (7,12%). В большинстве случаев (47,0%) установить характер нарушений не удалось.

Для мальчиков характерны более высокие показатели максимально стимулированного СТГ, ИФР1 и SDS ИФР1, что, вероятно, обуславливает их меньшее отставание в росте по сравнению с девочками.

Дети с ССР от детей без соответствующего синдрома отличаются большим отставанием в росте и большими базальными концентрациями СТГ при отсутствии различий по ИФР1 и SDS ИФР1. Вероятно, данные особенности объясняются большей частотой встречаемости у таких детей резистентности к ИФР1.

По уровням ИФР2 и ИФРСБЗ различия между мальчиками и девочками, детьми с и без ССР выявлены не были, что свидетельствует об их второстепенном значении у данной когорты детей.

Полученные нами данные согласуются с данными зарубежных исследователей, которые предположили существование различных повреждений на разных уровнях в пределах соматотропного каскада, лежащих в основе отсутствия или неполноценности постнатального ростового скачка, что в итоге приводит к низкому конечному росту [220]. Так, было показано, что у детей с низкой спонтанной секрецией СТГ, чаще выявляют низкие концентрации ИФР1 и ИФРСБЗ [78, 343]. С другой стороны, обнаружив значительно сниженные концентрации ИФР1 и ИФРСБЗ, Boguszewski с соавторами предположили наличие сниженной чувствительности к СТГ и/или ИФР1 [78]. Ранее у низкорослых детей с ЗВУР было

продемонстрировано снижение сродства к рецептору ИФР1, который является рецептором как для ИФР1, так и для ИФР2 [124], в связи с чем у низкорослых детей с ЗВУР рассматривается вероятность сниженной чувствительности к ИФР1 [35, 92, 111-112, 147, 371]. По всей видимости, различные аномалии оси СТГ-ИФР, а также их сочетание, могут быть причиной низкорослости у данной категории детей и быть следствием различных причин ЗВУР.

4.2 Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у детей с низкорослостью, обусловленной задержкой внутриутробного развития

Состояние гипофизарно-тиреоидной системы было проанализировано в группе из 321 человек, хронологический возраст на момент обследования составил $6,36 \pm 2,25$ лет, по данному показателю группы между собой не отличались. Подавляющее большинство детей ($N = 318$) находилось в состоянии эутиреоза, концентрация ТТГ в сыворотке крови в общей группе составила $2,18 \pm 1,45$ мЕд/л, свободного Т4 - $14,75 \pm 2,37$ пмоль/л. Выявлены достоверные различия по уровню свободного Т4 между детьми без и с ССР: у последних он оказался значимо выше: $14,47 \pm 2,47$ пмоль/л и $15,05 \pm 2,21$ пмоль/л, соответственно, $p = 0,032361$ (табл. 22).

В группе мальчиков без ССР значения ТТГ были достоверно выше: $2,19 \pm 1,28$ мЕд/л и $1,88 \pm 0,81$ мЕд/л, соответственно, $p = 0,028761$, а значения свободного Т4 – ниже, чем в группе с ССР: $14,25 \pm 2,43$ пмоль/л и $15,11 \pm 2,04$ пмоль/л, соответственно, $p = 0,0100276$. Между девочками без и с ССР данных различий выявлено не было.

Среди обследованных детей у 20 человек (6,23%) на основании повышенного титра антител к тиреоглобулину и/или пероксидазе и характерной УЗ-картины ткани щитовидной железы был диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит. У 15 детей имелось повышение титра и ТПО и ТГ, у 4 – оказались повышенными АТ ТПО, у 1 – АТ ТГ. Соотношение мальчиков и девочек с ХАИТ составило 1:3 ($N = 5$ (3,07%) и $N = 15$ (9,49%), соответственно), при этом различий по частоте ХАИТ между детьми без и с ССР не выявлено.

Среди детей с ХАИТ 17 детей (85%) находились в состоянии эутиреоза, 3 (15%) - имели гипотиреоз, что явилось причиной начала заместительной терапии левотироксином (Приложение, **табл. 23**). Анализ лабораторных показателей детей с ХАИТ не выявил каких либо различий между мальчиками и девочками, группами без и с ССР по уровню ТТГ, свТ4, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе (Приложение, **табл. 24**).

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы были проанализированы в группе из 88 детей (57 мальчиков/31 девочка, 41 без ССР/47 с ССР). ХВ на момент проведения УЗИ составил $6,03 \pm 2,07$ лет.

Достоверных различий в общем объеме щитовидной железы между мальчиками и девочками выявлено не было. Вместе с тем, имелись значимые различия по данному показателю между детьми без и с ССР: $2,04 \pm 0,72$ см³ и $1,31 \pm 0,66$ см³, соответственно, $p = 0,000012$ (**рис.41**), между мальчиками без и с ССР: $2,09 \pm 0,76$ см³ и $1,42 \pm 0,73$ см³, соответственно, $p = 0,002243$, а также между девочками без и с ССР: $1,92 \pm 0,61$ см³ и $1,16 \pm 0,53$ см³, соответственно, $p = 0,002498$ (Приложение, **табл. 25**).

Известно, что объем щитовидной железы у детей целесообразно оценивать с учетом площади поверхности тела (ППТ) (**табл.25**, [120]). С другой стороны, ранее полученные нами данные о большем отставании в физическом развитии детей с ССР по сравнению с детьми без ССР, навели на мысль о том, что полученные различия в объеме щитовидной железы между детьми без и с ССР объясняются различиями в площади поверхности тела. С целью подтверждения данной гипотезы, было проведено сравнение ППТ у детей без и с ССР.

Проведенный анализ показал, что действительно, дети без ССР имеют большую ППТ по сравнению с детьми с ССР, достоверные различия выявлены между общими группами: $0,66 \pm 0,15$ м² и $0,56 \pm 0,11$ м², соответственно, $p = 0,004903$, а также между мальчиками без и с ССР: $0,67 \pm 0,18$ м² и $0,55 \pm 0,10$ м², соответственно, $p = 0,010710$.

С целью окончательной верификации истинности различий в объеме щитовидной железы, проведено сравнение групп без и с ССР по относительному показателю, нивелирующему влияние ППТ - по отношению V щитовидной железы/ ППТ. В результате сравнения выявлены достоверные различия между общими группами детей без и с ССР: $3,18 \pm 1,17$ и $2,27 \pm 0,92$, соответственно, $p = 0,000673$ (рис. 42), между мальчиками без и с ССР: $3,20 \pm 1,24$ и $2,47 \pm 0,98$, соответственно, $p = 0,030326$, а также между девочками без и с ССР: $3,13 \pm 1,01$ и $2,01 \pm 0,78$, соответственно, $p = 0,007740$. Таким образом, у детей с ССР объем щитовидной железы меньше, чем у детей без ССР.

Рисунок 41. Объем щитовидной железы в общих группах детей без и с ССР

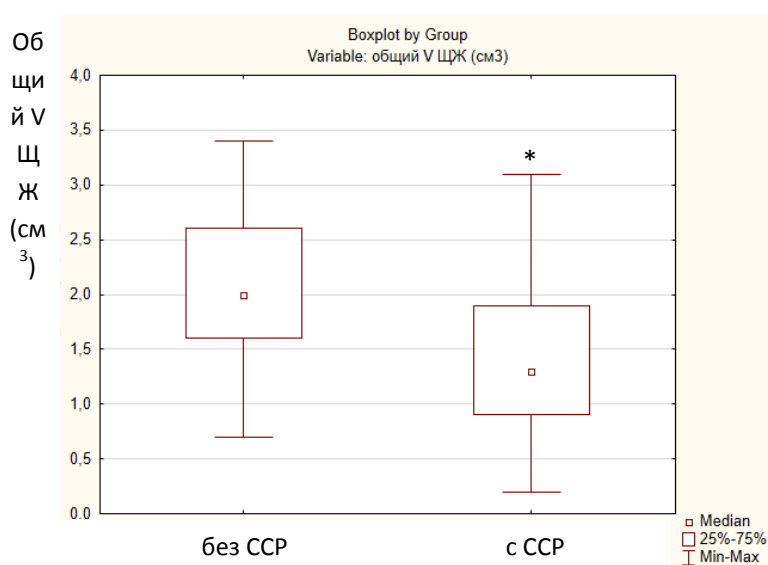
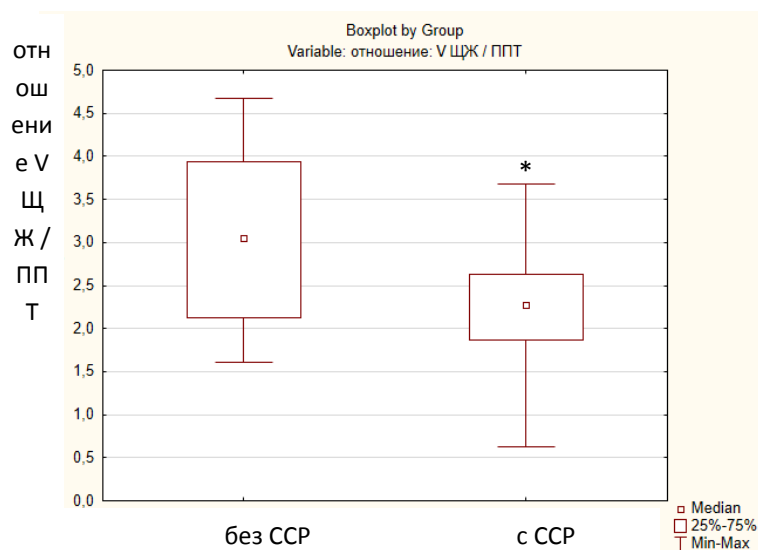


Рисунок 42. Отношение: V ЩЖ / ППТ в общих группах детей без и с ССР



Сравнение объема правой и левой доли показало, что объем последней значительно меньше в общей группе детей, в группе девочек, а также в группе детей с ССР. Полученные различия между долями послужили поводом сравнить данную разницу между мальчиками и девочками, между группами без и с ССР. С этой целью между группами был проведен сравнительный анализ отношения правая доля/левая доля, а также абсолютной разницы объемов правой и левой долей. Выявлено, что различия между объемами правой и левой долей щитовидной железы достоверно больше в общей группе детей с ССР и группе мальчиков с ССР. Наибольшие различия между долями щитовидной железы имели 19 детей с ССР (11 мальчиков/8 девочек). У 12 человек имелась гипоплазия левой доли, из них у одной девочки – полная аплазия левой доли, у 7 человек выявлена гипоплазия правой доли. Анализ различий между долями щитовидной железы в комплексе с антропометрическими данными позволил выявить совпадение стороны гипоплазии доли щитовидной железы и стороны гемигипоплазии у всех 19 детей. Гемигипоплазия, характерная для синдрома Сильвера-Рассела, очевидно затрагивает не только внешние данные, но и размеры внутренних органов.

Помимо описанных УЗ-особенностей щитовидной железы, у 7 детей (2 мальчика/5 девочек, 4 без ССР/3 с ССР) обнаружены мелкие, до 3 мм в диаметре кисты. Диффузная неоднородность отмечена у 23 детей (6 мальчиков и 17 девочек, 11 детей без ССР, 12 – с ССР).

Таким образом, для низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе, в целом характерны небольшие размеры щитовидной железы, при этом ее нормальная функция наблюдается у абсолютного большинства – 99,4% детей. Частота ХАИТ у низкорослых детей с ЗВУР сопоставима с общепопуляционной, соотношение мальчиков и девочек с ХАИТ как 1:3. Дети с ССР по сравнению с детьми без ССР имеют меньший объем щитовидной железы, для них характерна асимметрия щитовидной железы, что, вероятно, является проявлением гемигипоплазии, типичной для данного синдрома.

В литературе имеются единичные данные о нарушениях тиреоидной оси у низкорослых детей с ЗВУР. Так, группа итальянских исследователей обнаружила у детей с ЗВУР, оставшихся низкорослыми, повышенную концентрацию ТТГ в сыворотке [98]. В нашем исследовании, проведенном на большой группе детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, подобных аномалий не обнаружено.

4.3 Концентрации кортизола и пролактина у детей с низкорослостью, обусловленной задержкой внутриутробного развития

Концентрации кортизола и пролактина были проанализированы в группе из 318 детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР. ХВ на момент обследования составил $6,03 \pm 2,07$ лет, различий между группами по ХВ не было. У подавляющего числа обследованных нами детей значения утреннего кортизола находились в пределах референсных значений. В трех случаях (2 мальчика без ССР/1 девочка с ССР) значения кортизола были несколько выше нормы (646, 692 и 757 нмоль/л, соответственно). Дети не имели клинических признаков гиперкортицизма, при повторном гормональном исследовании концентрации кортизола у них оказались в пределах нормальных значений, данное повышение было расценено как клинически не значимое. Вероятно, повышение концентрации кортизола у этих детей было обусловлено стрессовой реакцией на процедуру забора крови.

Дети с ССР (общая группа, группа мальчиков и группа девочек) имели более высокие показатели кортизола по сравнению с детьми без ССР соответствующих групп (Приложение, **табл.27, рис. 43**).

В литературе имеются единичные сведения о нарушениях адrenaловой оси у низкорослых детей с ЗВУР, проявляющиеся повышенной концентрацией утреннего кортизола в сыворотке. Так, Cianfarani S. с соавторами обнаружил у детей с ЗВУР, оставшихся низкорослыми, повышенную концентрацию кортизола в сыворотке [97]. В нашем исследовании, проведенном на большой группе детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, нарушений секреции кортизола выявлено не было.

Рисунок 43.
Уровень кортизола (утро)
у детей без и с ССР

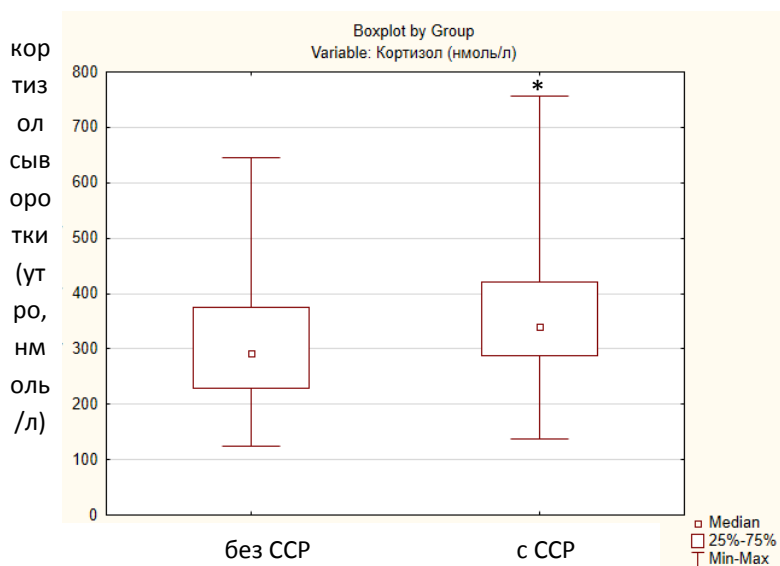
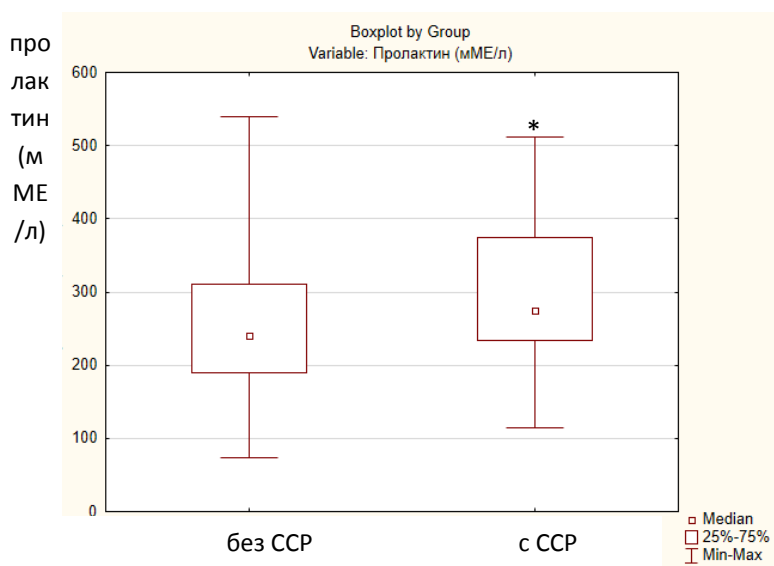


Рисунок 44.
Уровень пролактина
у детей без и с ССР



Концентрация пролактина у детей анализируемых групп, за исключением 3 детей, оказалась в пределах нормальных значений. У двух мальчиков без ССР 2 лет 4 месяцев и 3 лет 8 месяцев концентрация пролактина оказалась ниже референсной: 73 и 81 мМЕ/л, соответственно, у одного мальчика без ССР 6 лет 6 месяцев – незначительно повышенной – 547 мМЕ/л. В процессе последующего мониторинга за этими детьми, у первых двух мальчиков наблюдались нормальные значения пролактина, у третьего мальчика – высоко-нормальные.

Уровень пролактина у детей с ССР оказалась выше, чем у детей без ССР (рис. 44), в группе девочек с ССР – выше, чем у девочек без ССР. Достоверных различий между группами мальчиков без и с ССР, а также между гендерными группами не

наблюдалось (Приложение, **табл.27**). В общей группе детей, в группе без ССР, а также в группе мальчиков без ССР выявлена положительная корреляция между уровнем пролактина и хронологическим возрастом (**рис. 45**).

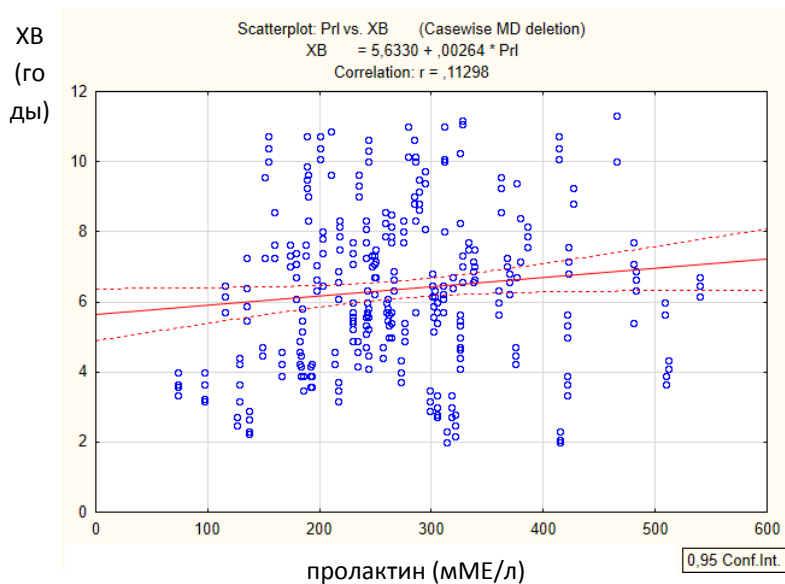


Рисунок 45.
Корреляция между уровнем пролактина и XB, общая группа

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дети с низкорослостью, обусловленной ЗВУР имеют нормальные концентрации утреннего кортизола и пролактина. Группа детей с ССР отличается более высокими значениями кортизола и пролактина. Между уровнем пролактина и хронологическим возрастом наблюдается положительная корреляция.

4.4 Углеводный обмен при низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой развития

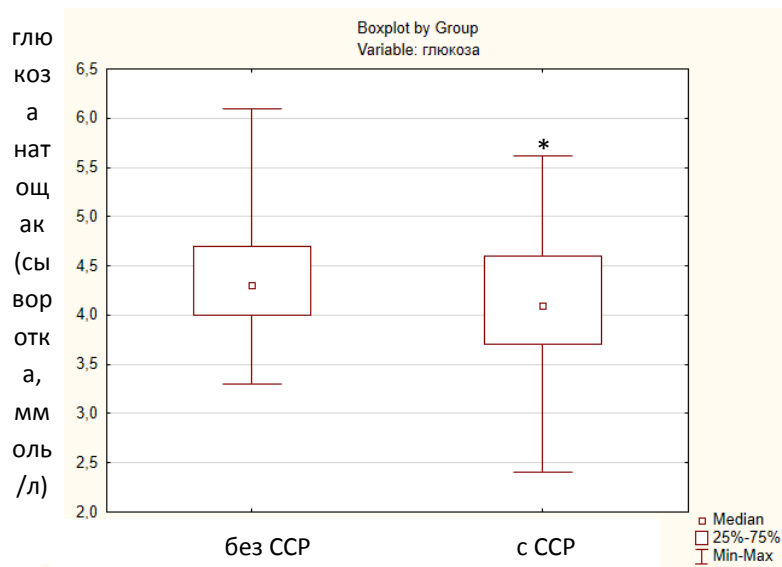
Эпидемиологические исследования показали, что люди, рожденные с ЗВУР, в зрелые годы жизни имеют повышенный риск развития метаболического синдрома: сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и высокого ИМТ [62-63, 161, 217]. В ранее проведенных работах было показано, что развитие инсулиновой резистентности у детей с ЗВУР связано с избыточным весом/ожирением: дети с быстрым нарастанием массы тела в постнатальном периоде демонстрировали сниженную чувствительность к инсулину [337]. Другие авторы пришли к выводу, что развитие инсулиновой

резистентности не связано с выраженностью постнатального ускорения в росте [98].

Особенности углеводного обмена при низкорослости, обусловленной ЗВУР, были изучены на группе детей из 318 человек (183 мальчика/135 девочек, 167 без ССР/151 с ССР). ХВ на момент обследования составил $6,03 \pm 2,07$ лет, группы по ХВ различий не имели, данные суммированы в (Приложение, табл.28).

Уровень глюкозы натощак в сыворотке у 315 детей соответствовал нормальным значениям, у 3 – был ниже референсного значения, при этом каких-либо клинических проявлений гипогликемии у этих детей не наблюдалось. Концентрация глюкозы натощак в группе с ССР оказалась ниже, чем в группе без ССР: $4,15 \pm 0,58$ ммоль/л и $4,35 \pm 0,51$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,007170$ (рис. 46), у мальчиков с ССР – ниже, чем у мальчиков без ССР: $4,02 \pm 0,66$ ммоль/л и $4,40 \pm 0,55$ ммоль/л, соответственно, $p=0,000058$. Выявлена прямая корреляция между уровнем глюкозы натощак и ХВ, ИМТ и SDSИМТ (рис. 47а-в).

Рисунок 46.
Уровень глюкозы натощак у детей без и с ССР



Значение гликированного гемоглобина в общей группе составило $5,34 \pm 0,38$ %, у всех детей показатель находился в пределах нормы. Дети с ССР отличались от детей без ССР более низкими значениями HbA1c, аналогичная закономерность наблюдалась в отношении мальчиков с и без ССР.

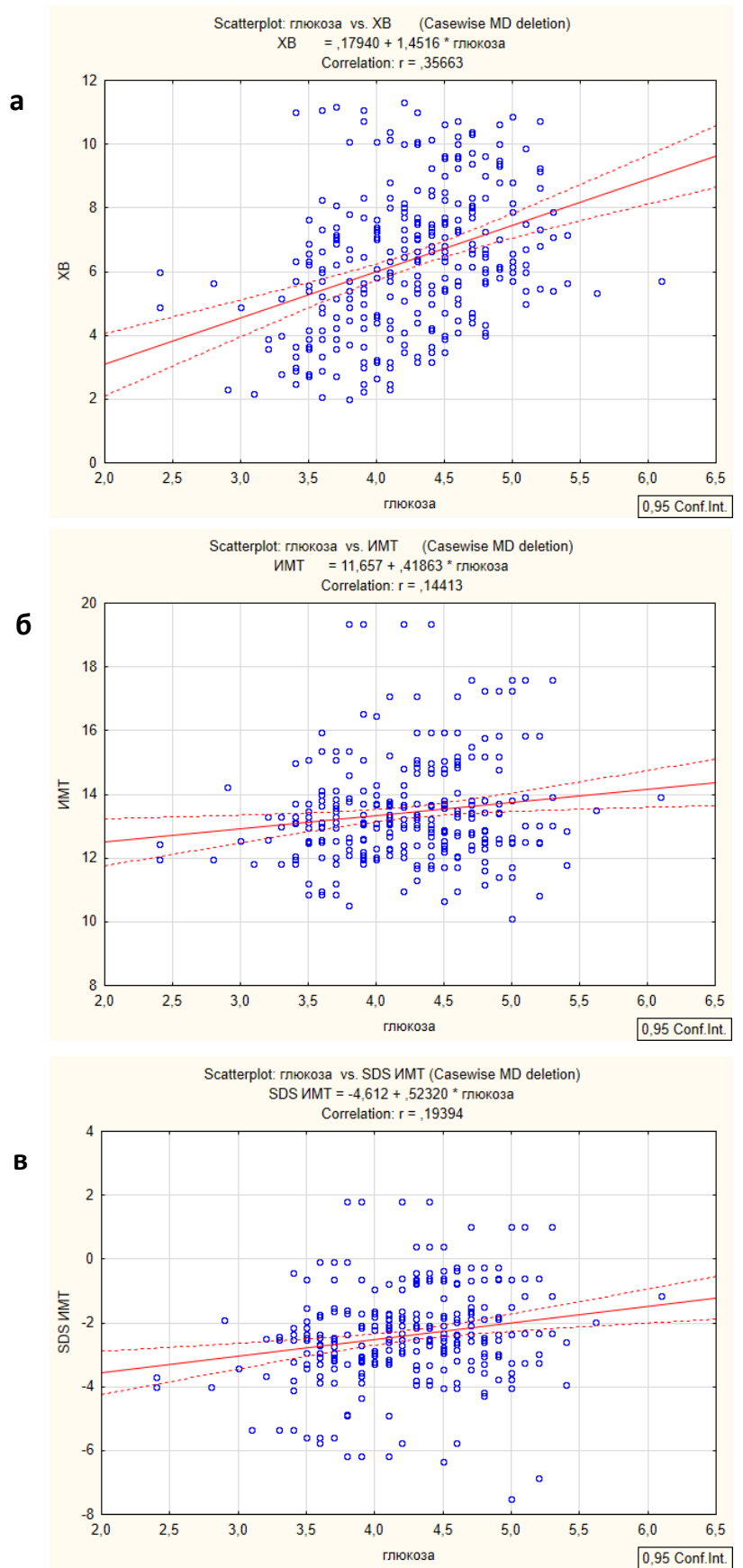


Рисунок 47. Корреляции глюкозы натощак с:
 а – XB, б – ИМТ, в – SDS имт, общая группа

Девочки имели более низкие показатели HbA1c по сравнению с мальчиками (общие группы, группы без ССР). Значимых корреляций HbA1c с ХВ, ИМТ, SDS ИМТ обнаружено не было (Приложение, **табл.28**).

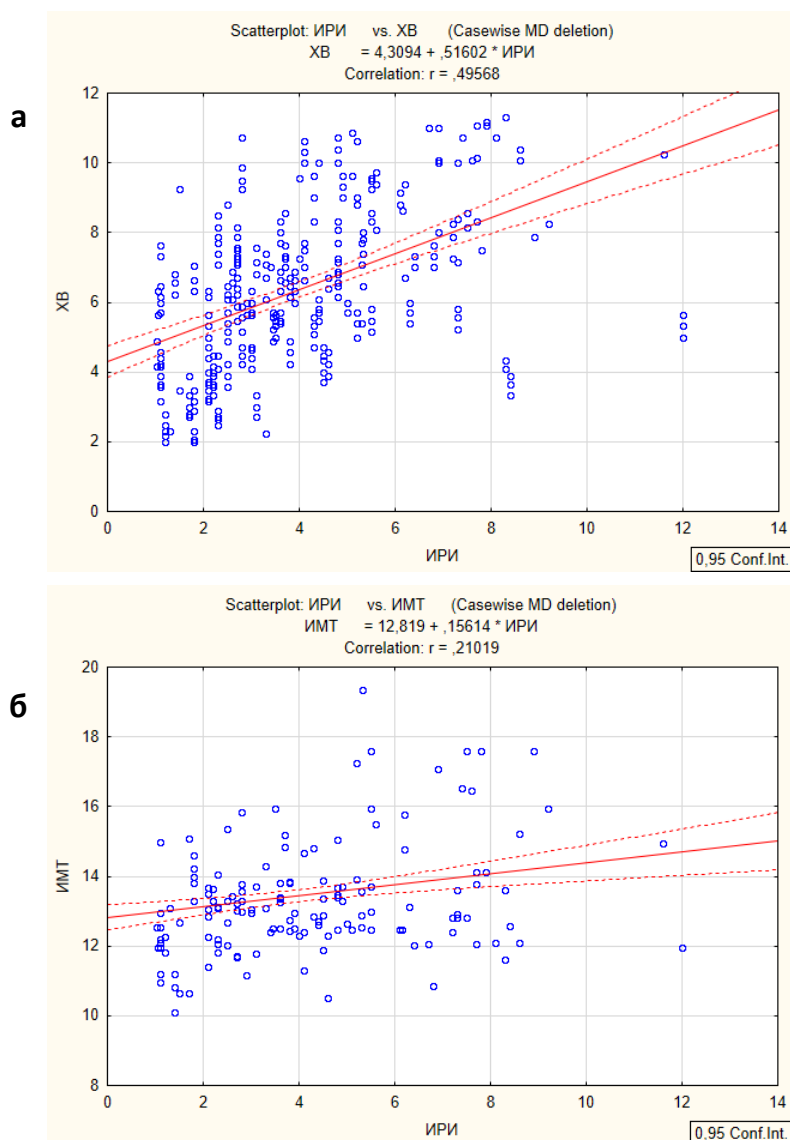


Рисунок 48.
Корреляции инсулина натошак с:
а – ХВ, б – ИМТ, общая группа

Базальная концентрация инсулина натошак ни у кого из детей не превысила нормальные значения, достоверных различий между группами по уровню инсулина не выявлено. Для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, оказались характерными сниженные значения инсулина натошак: в общей группе его концентрация составила $3,95 \pm 2,16$ мкМЕ/мл. У 71 ребенка (22,33%) концентрация базального инсулина оказалась ниже референсного значения, в группе детей с ССР – у 41 ребенка (27,15%), в группе без ССР – у 30 детей (17,96%). Выявлена прямая корреляция уровня базального инсулина с ХВ и ИМТ (**рис.48 а-б**).

Инсулинорезистентность была оценена при помощи косвенных методов – трех математических индексов инсулинорезистентности: HOMA-IR, Caro и QUICKI. Прогностическая ценность косвенных методов не является высокой, однако, в связи с маленьким ХВ детей, сочетающимся с выраженной задержкой физического развития, от сложных инвазивных прямых и непрямых методов оценки инсулинорезистентности было принято решение отказаться. Показано, что индексы HOMA-IR и QUICKI имеют наибольшую корреляцию с результатами гиперинсулинемического эугликемического клэмпса [316].

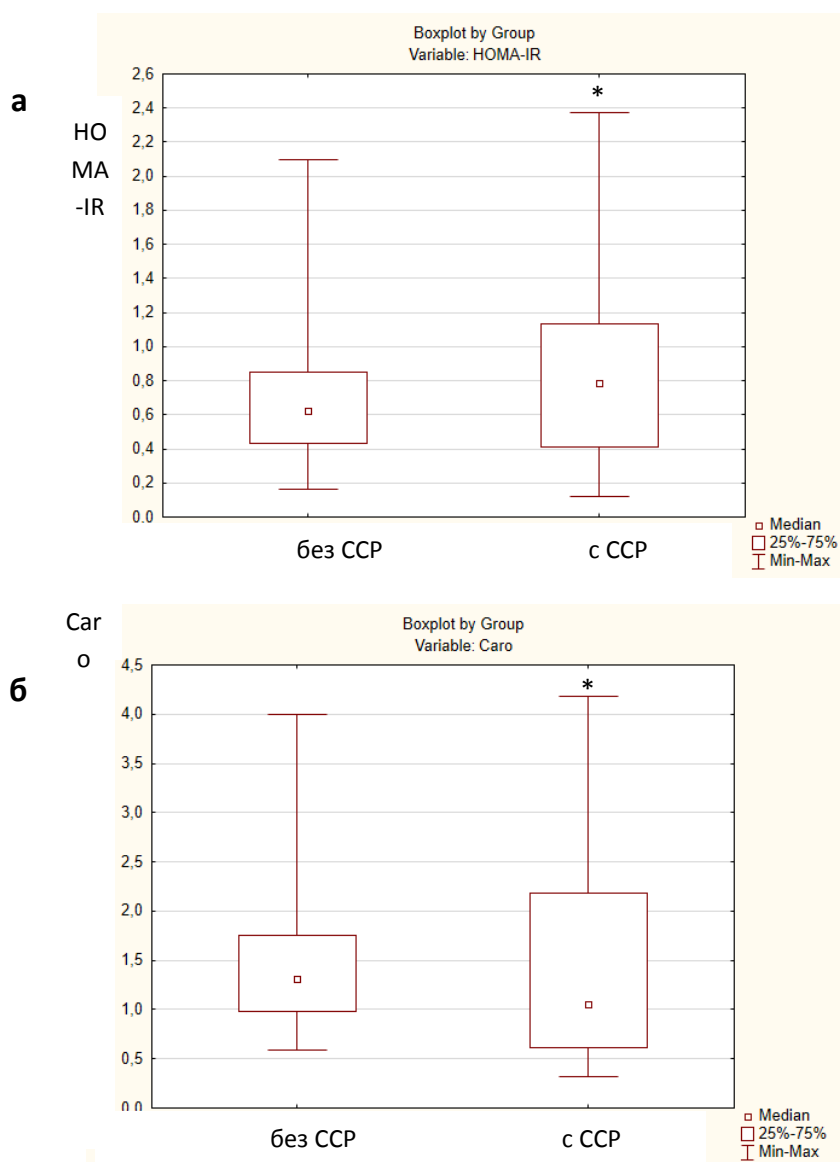


Рисунок 49. Индексы инсулинорезистентности у детей без и с ССР:
а - HOMA-IR, б - Caro

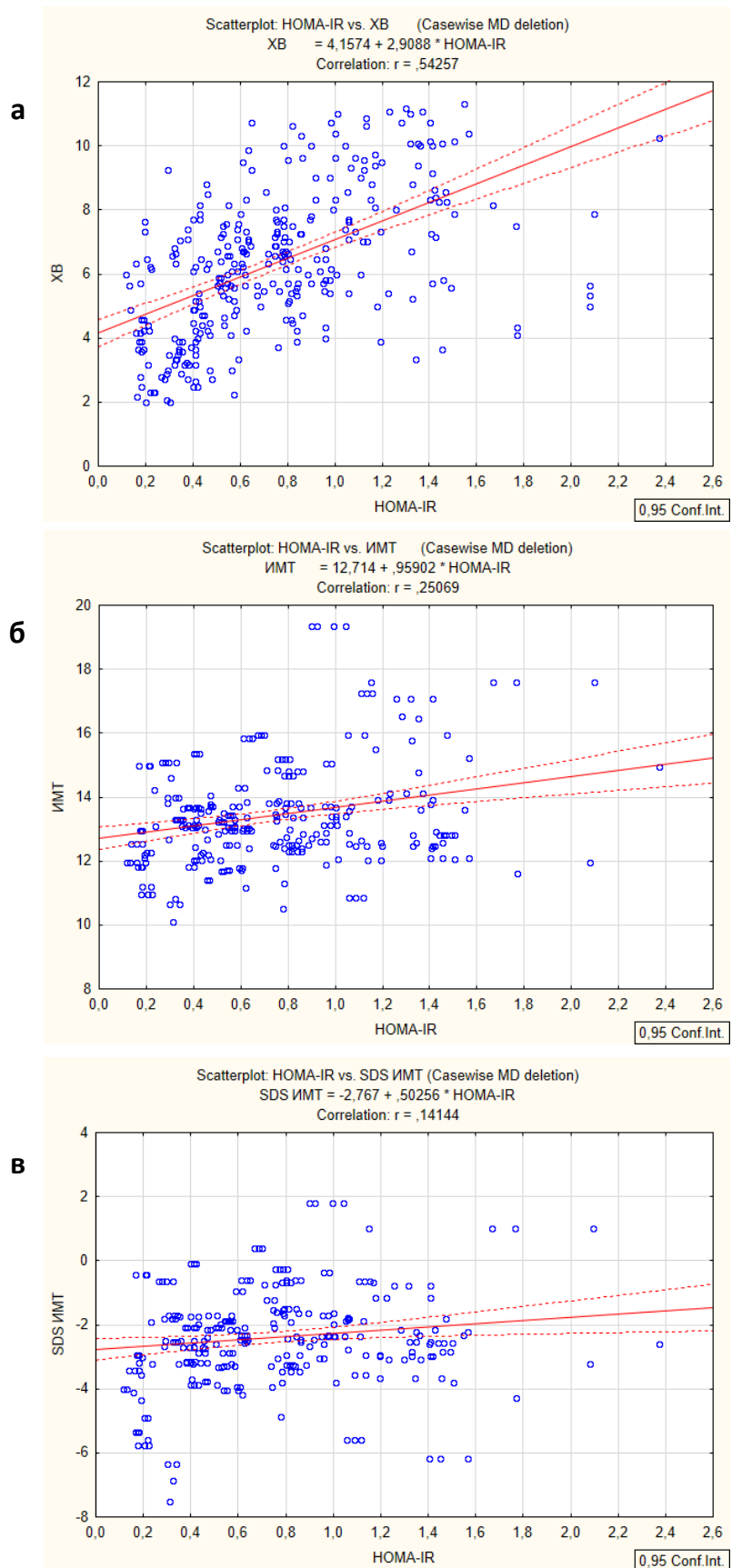


Рисунок 50. Корреляции индекса HOMA-IR с:
 а – XB, б – IMT, в – SDS имт, общая группа

Индекс HOMA-IR в общей группе составил $0,75 \pm 0,42$, индекс Caro - $1,44 \pm 0,82$, у всех детей показатели находились в пределах референсных значений. В группе детей с ССР индекс резистентности HOMA-IR оказался выше, а Caro - ниже, чем в группе детей без ССР (**рис. 49а-б**). Выявлена прямая корреляция индекса HOMA-IR с ХВ, а также слабые прямые корреляции - с ИМТ и SDS имт (**рис.50а-в**). Отрицательная корреляция наблюдалась между индексом Caro и ХВ, слабые отрицательные корреляции – с ИМТ и SDS имт (**рис.51а-в**).

Индекс QUICKI в общей группе составил $0,42 \pm 0,05$, у всех детей показатель был в пределах референсного значения, достоверной разницы между группами по данному индексу выявлено не было. Как и в отношении индекса Caro, между индексом QUICKI и ХВ выявлена отрицательная корреляция, слабая отрицательная корреляция - между QUICKI и ИМТ, QUICKI и SDS имт (**рис.52а-в**).

Корреляционной связи с уровнем кортизола не имел ни один из анализируемых показателей углеводного обмена.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерны нормальные показатели глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и низкие концентрации базального инсулина. Для детей с ССР характерны более низкие концентрации глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. По уровню базального инсулина различий между детьми без и с ССР выявлено не было.

Показатели инсулинорезистентности у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, оказались в пределах нормы, вместе с тем, в группе с ССР значения индексов инсулинорезистентности хуже, чем в группе без ССР: индекс HOMA-IR выше, индекс Caro - достоверно ниже. Данные результаты обусловлены тем, что у детей с ССР уровень глюкозы натощак достоверно ниже, чем у детей без ССР, тогда как показатели базального инсулина значимо не отличаются. Результаты интересны тем, что группа с ССР отличается от группы без ССР более низкой массой тела (ИМТ и SDS имт у них значительно ниже).

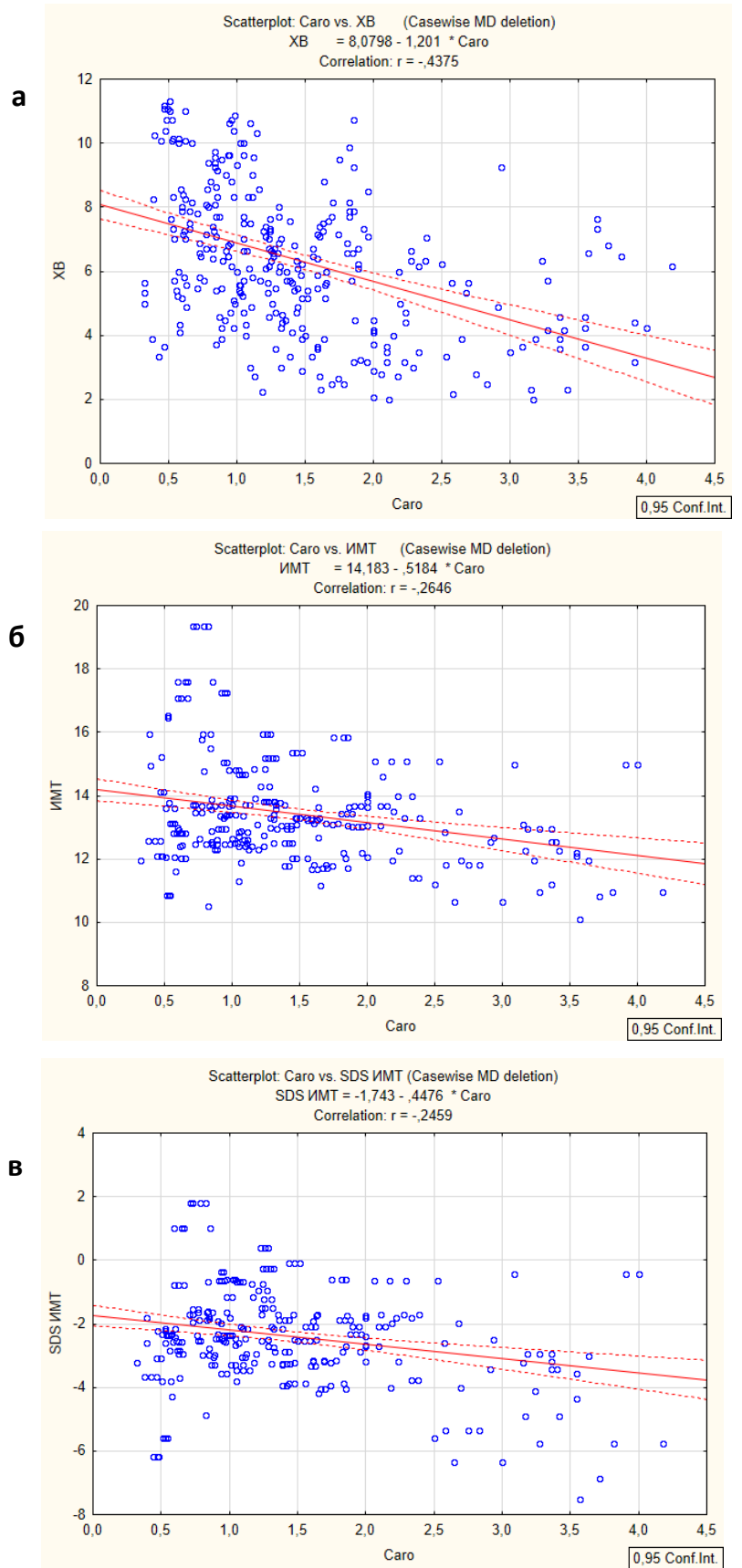
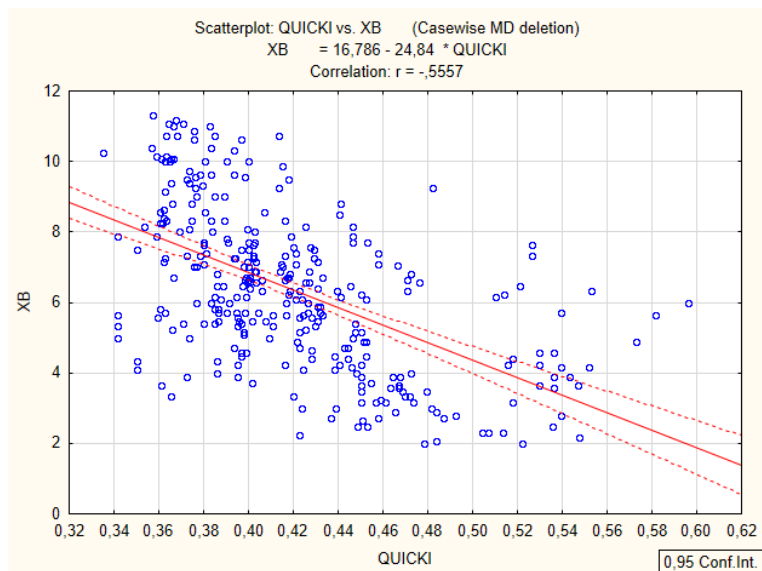
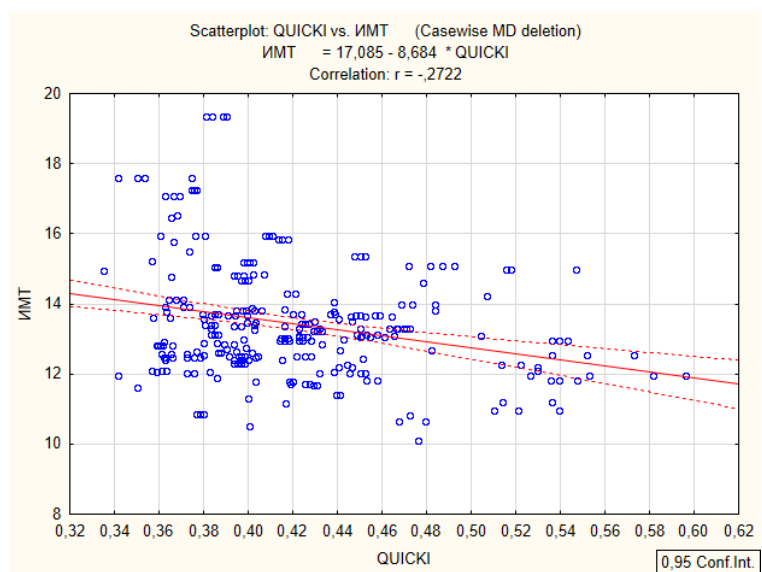


Рисунок 51. Корреляции индекса Caro с:
 а – XB, б – ИМТ, в – SDS имТ, общая группа

а



б



в

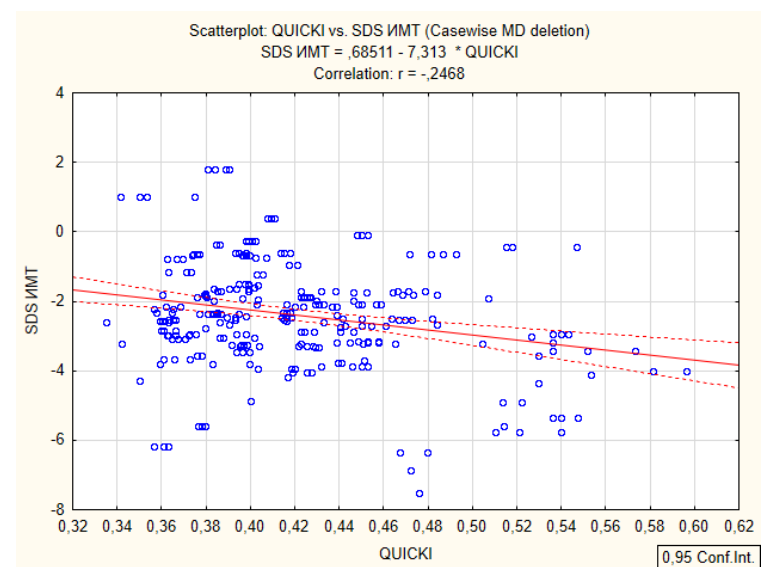


Рисунок 52. Корреляции индекса QUICKI с:
а – XB, б – ИМТ, в – SDS имт, общая группа

4.5 Индекс массы тела и особенности липидного профиля при низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой развития

Эпидемиологические исследования показали, что люди, рожденные с ЗВУР, в зрелые годы жизни имеют повышенный риск развития метаболического синдрома: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, высокий ИМТ [62-63, 161, 217].

Помимо этого известно, что рождение с низкой относительно срока гестации массой тела ассоциировано с повышенным риском дислипидемии у людей молодого возраста [63], что предполагает развитие сердечно-сосудистых заболеваний в последующем.

В настоящей работе изучены показатели ИМТ и состояние липидного профиля у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, не имевших постнатального ускорения роста. ИМТ и показатели липидного профиля были изучены на группе детей из 318 человек (183 мальчика/135 девочек, 167 без ССР/151 с ССР). ХВ на момент обследования составил $6,03 \pm 2,07$ лет, различий по ХВ между группами не было.

Индекс массы тела

При анализе ИМТ оказалось, что для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерен дефицит массы тела: SDS ИМТ в общей группе составил $-2,39 \pm 1,49$. Достоверных различий между мальчиками и девочками выявлено не было, однако дети с ССР отличались более низкой масса тела: ИМТ и SDS имт у них были достоверно ниже, чем у детей без ССР как в общей группе, так и при отдельном сравнении между собой групп мальчиков, а также групп девочек с и без ССР (Приложение, **табл. 28**). Корреляционной связи ХВ с ИМТ, SDS имт выявлено не было.

В зависимости от уровня SDS ИМТ все дети были разделены на имеющих дефицит массы тела (SDS имт < -2), нормальную (SDS имт от -2 до $+1$) и избыточную массу

тела (SDS имт от +1 до +2). Надо отметить, что ожирение (SDS имт > +2) не было выявлено ни у одного обследованного ребенка.

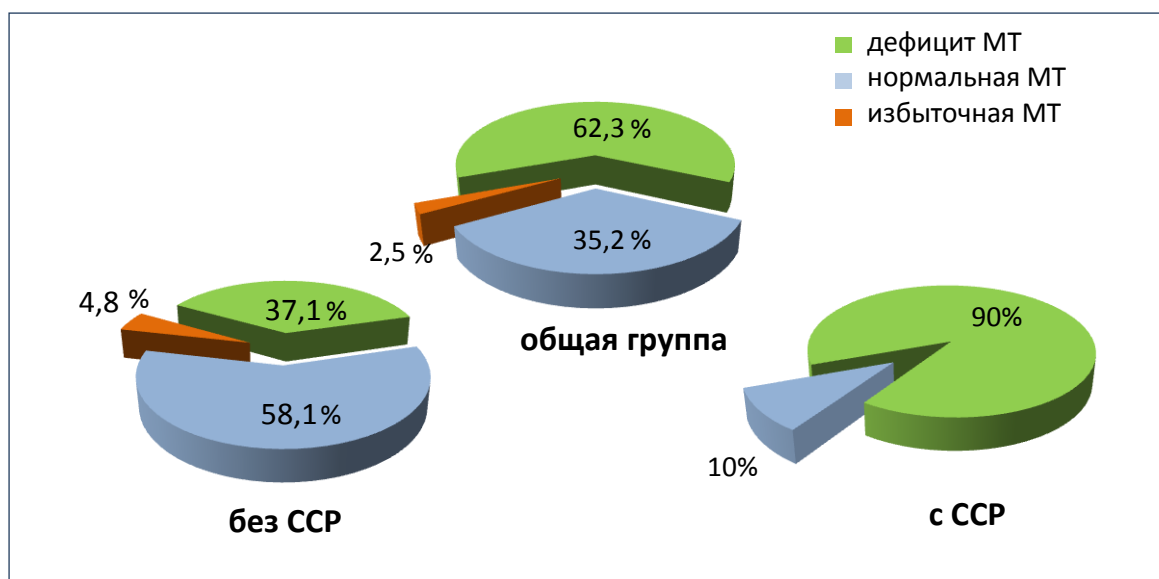


Рисунок 53. Распределение детей, в зависимости от ИМТ

Большинство детей: N = 198 (62,3%) имели дефицит массы тела (рис. 53), доля детей с дефицитом массы тела среди мальчиков и среди девочек оказалась одинаковой: 63,39% и 60,74%, соответственно. Дефицит массы тела наблюдался значительно чаще у детей с ССР: 90,07% по сравнению с детьми без ССР: 37,13%. Нормальную массу тела имели 112 человек (35,22%), причем данная группа оказалась представленной преимущественно детьми без ССР: 97 человек. У 8 детей масса тела оказалась избыточной, все 8 человек не имели ССР (рис. 54).

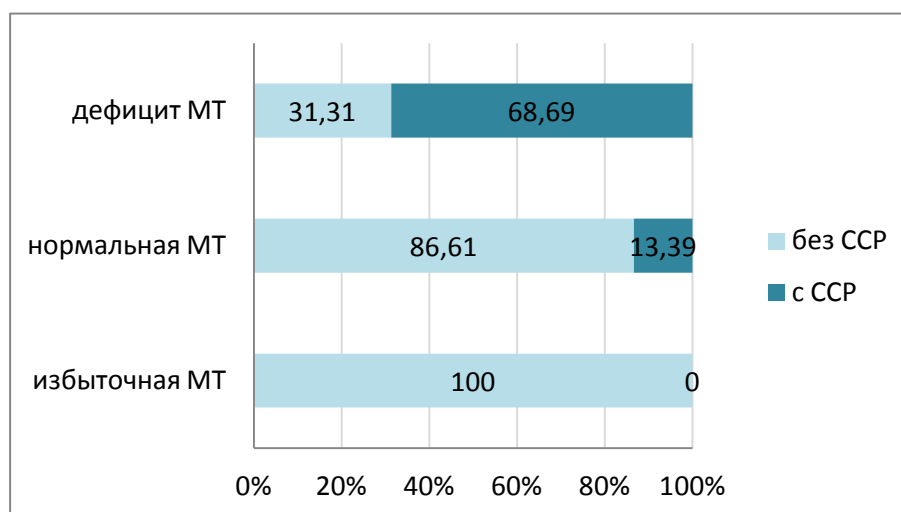


Рисунок 54. Распределение детей без и с ССР в зависимости от массы тела

На следующем этапе дети были разделены на имеющих экстремальный дефицит МТ (SDS имт < -3), дефицит МТ (SDS имт от -3 до -2), МТ ниже среднего (SDS имт от -2 до -1), среднюю МТ (SDS имт от -1 до +1) и избыток МТ (SDS имт от +1 до +2) (Приложение, табл. 29). Оказалось, что экстремальный дефицит МТ имели 83 ребенка (26,10%), причем доля детей с ССР в этой подгруппе была в два раза выше по сравнению с детьми без ССР: 35,76% (N = 54) и 17,36% (N = 29), соответственно (рис. 55).

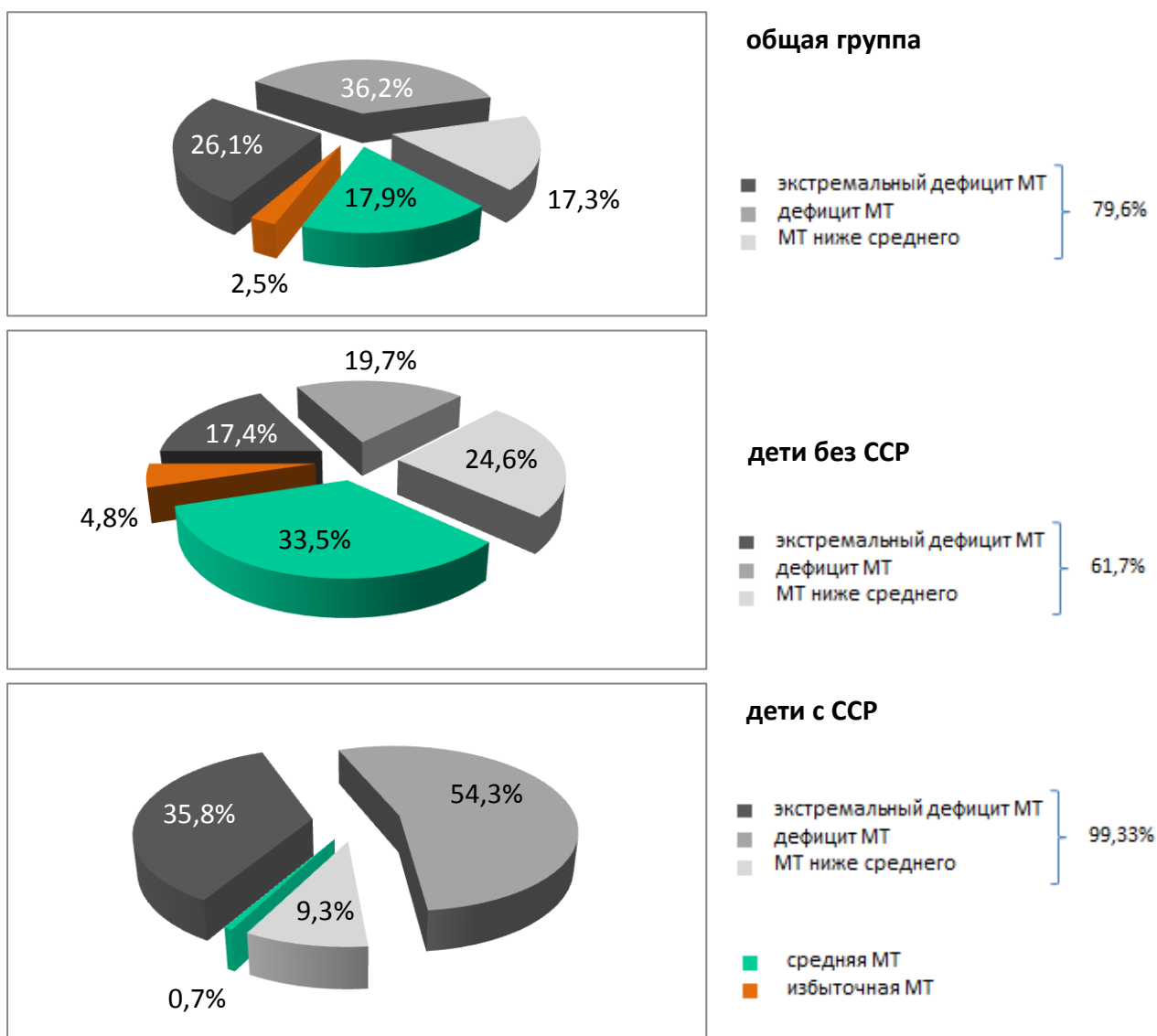


Рисунок 55. Распределение детей, в зависимости от ИМТ (углубленный анализ)

Дефицит МТ выявлен в 36,16% случаев (N = 115), при этом доля детей с ССР в данной подгруппе оказалась значительно выше, чем детей без ССР: 54,30% и

19,76%, соответственно. МТ ниже среднего имели 55 детей (17,30%), преимущественно дети без ССР: 41 (24,56%) и 14 человек (9,27%), соответственно. Средняя МТ была отмечена у 57 человек (17,92%), в подавляющем большинстве случаев это были дети без ССР: 56 (33,53%) и 1 (0,67%), соответственно. Экстремальный дефицит МТ и дефицит МТ имели как дети без, так и с ССР, однако доля последних оказалась выше (рис. 56). Группа детей с ИМТ ниже среднего была также представлена детьми как без, так и с ССР, средний ИМТ, за исключением одного ребенка, наблюдался только у детей без ССР.

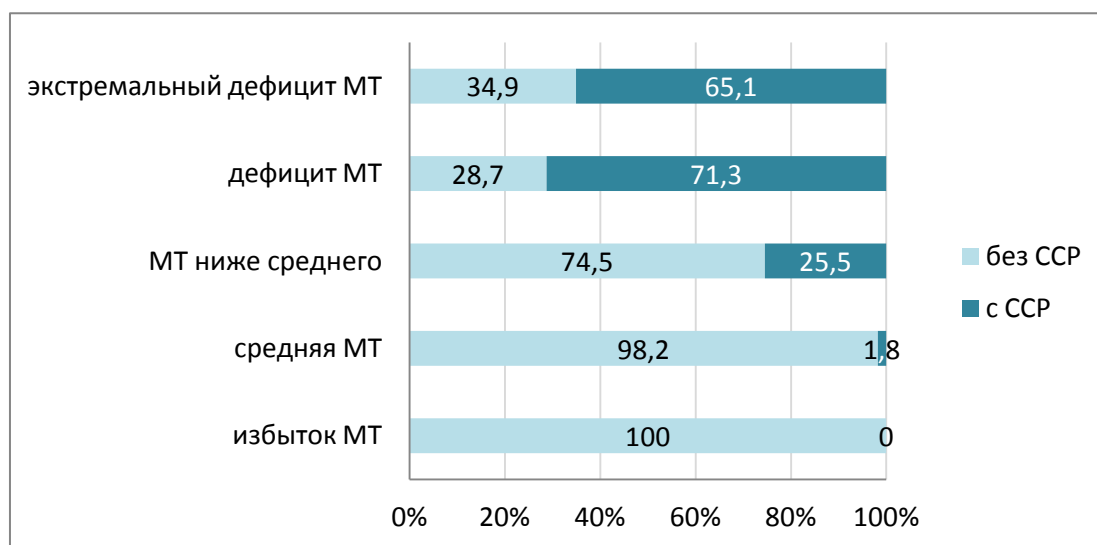


Рисунок 56. Распределение детей без и с ССР в зависимости от МТ (углубленный анализ)

Таким образом, большинство детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР (79,6%), имеют ИМТ ниже среднего. Избыточная масса тела отмечена лишь в 2,5% случаев, ожирение не выявлено ни у одного ребенка. Типичным проявлением синдрома Сильвера-Рассела явился выраженный дефицит массы тела: значения ИМТ ниже среднего имели 99,3% детей, причем в 35,8% случаев дефицит массы тела был экстремальным. Средние показатели ИМТ отмечены лишь в 0,7% случаев, избыточная масса тела у детей с ССР не наблюдалась.

Особенности липидного профиля

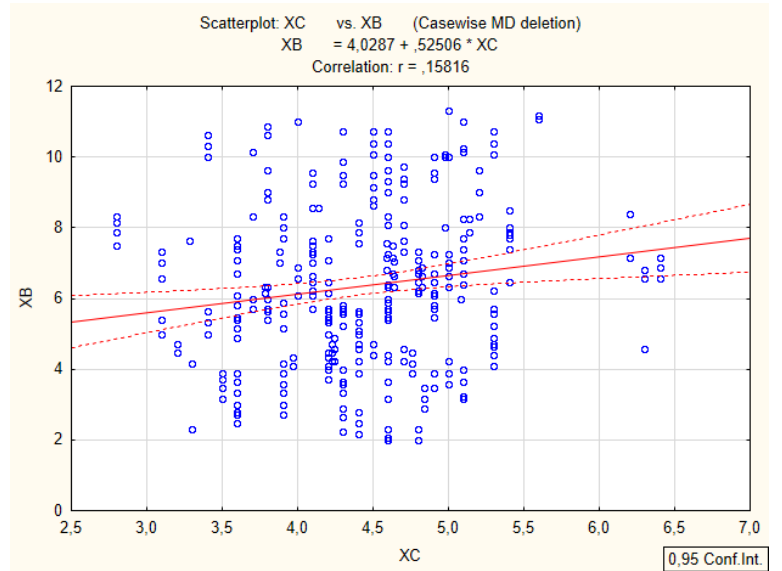
В среднем, уровень **общего холестерина (ХС)** у низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе составил $4,46 \pm 0,69$ ммоль/л, значимых различий между детьми с и без

ССР, а также между мальчиками и девочками не наблюдалось (Приложение, **табл. 30**). Концентрацию ХС выше референсного значения 5,2 ммоль/л имели 33 ребенка (10,38%): 21 мальчик (11,48%) и 12 девочек (8,89%); 18 детей (10,78%) без ССР и 15 (9,93%) с ССР. Выявлена слабая положительная корреляция между ХС и ХВ в общей группе, а также в группе девочек. Слабая отрицательная корреляция имелась между ХС и ИМТ в общей группе и группе детей без ССР, слабая отрицательная корреляция - между ХС и SDS имт в общей группе (**рис. 57а-в**), группе детей без ССР, а также в группе мальчиков.

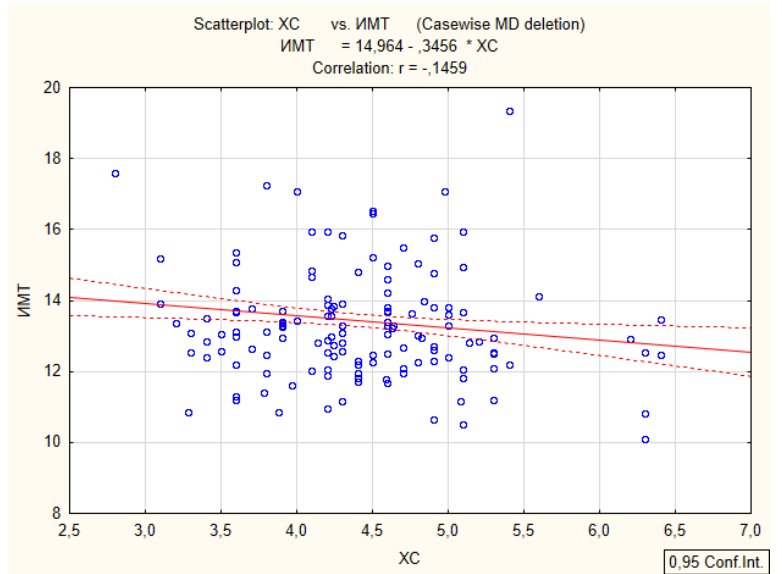
Уровень ЛПНП в общей группе детей с ЗВУР составил $2,60 \pm 0,66$ ммоль/л, значимых различий между детьми с и без ССР, а также между мальчиками и девочками не наблюдалось (Приложение, **табл.30**). Концентрацию ЛПНП выше референсного значения 3,4 ммоль/л имели 27 детей (8,49%): 15 мальчиков (8,20%) и 12 девочек (8,89%), 15 человек (8,98%) без ССР и 12 (7,95%) с ССР. Выявлена слабая положительная корреляция между ЛПНП и ХВ в общей группе, а также в группе девочек. Слабая отрицательная корреляция наблюдалась между ЛПНП и SDS имт в группе мальчиков.

Уровень ЛПВП у низкорослых детей с ЗВУР в общей группе составил $1,52 \pm 0,33$ ммоль/л. У девочек ЛПВП оказались достоверно выше, чем у мальчиков в общей группе: $1,57 \pm 0,24$ ммоль/л и $1,48 \pm 0,22$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,000675$; в группе детей без ССР: $1,62 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,50 \pm 0,21$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,000536$; а также в группе детей с ССР: $1,52 \pm 0,27$ ммоль/л и $1,45 \pm 0,22$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,044551$. Концентрация ЛПВП у детей без ССР была выше, чем у детей с ССР в общей группе: $1,55 \pm 0,22$ ммоль/л и $1,48 \pm 0,25$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,000104$; в группе мальчиков: $1,50 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,45 \pm 0,22$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,006633$, а также в группе девочек: $1,62 \pm 0,21$ ммоль/л и $1,52 \pm 0,27$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,001666$ (**рис.58**). ЛПВП ниже референсного значения 1,5 ммоль/л имел 131 ребенок (41,19%): 85 мальчиков (46,45%) и 46 девочек (34,07%), 54 ребенка (32,34%) без ССР и 77 (50,99%) - с ССР. Отрицательная корреляция выявлена между ЛПВП и ИМТ в группе детей без ССР, между ЛПВП и SDS имт - в группе девочек и у детей без ССР.

а



б



в

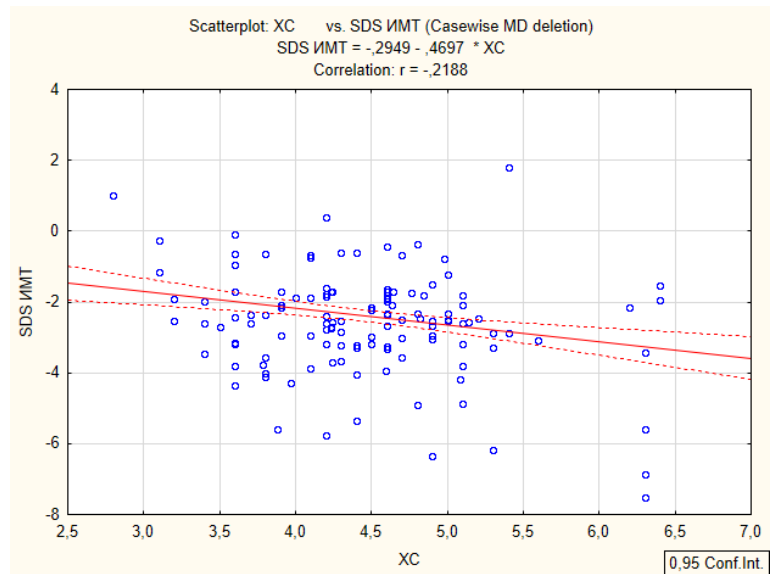


Рисунок 57. Корреляции общего холестерина с:
а – с XB, б – ИМТ, в – SDS ИМТ

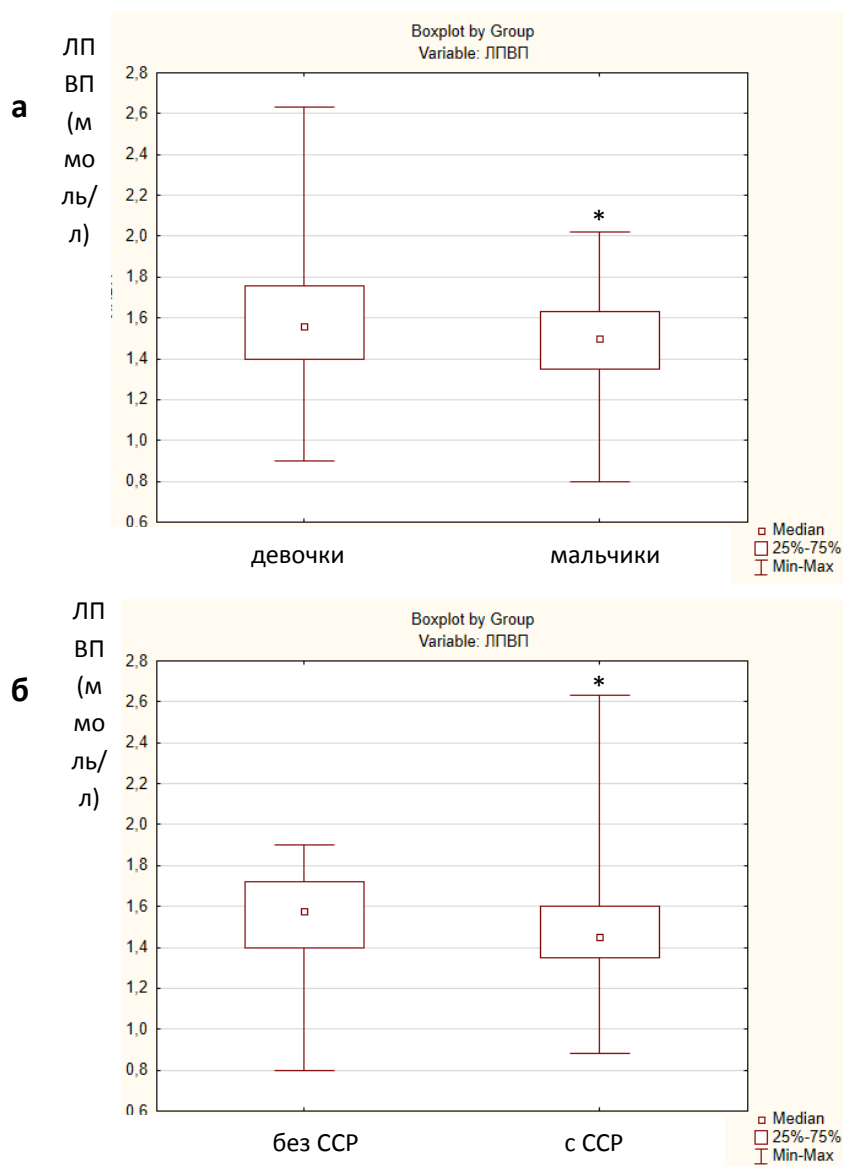


Рисунок 58. ЛПВП, различия между группами
а – девочки/мальчики, б – дети без ССР/с ССР

Средняя концентрация **триглицеридов (ТГ)** в общей группе составила $0,73 \pm 0,32$ ммоль/л. У мальчиков уровень ТГ оказался значительно выше, чем у девочек в общей группе: $0,80 \pm 0,37$ ммоль/л и $0,65 \pm 0,20$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,000935$, а также в группе детей без ССР: $0,75 \pm 0,34$ ммоль/л и $0,59 \pm 0,14$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,007981$. Концентрация ТГ у детей с ССР оказалась выше, чем у детей без ССР в общей группе: $0,79 \pm 0,34$ ммоль/л и $0,68 \pm 0,28$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,000341$; в группе мальчиков: $0,85 \pm 0,39$ ммоль/л и $0,75 \pm 0,34$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,020151$, а также в группе девочек: $0,71 \pm 0,24$ ммоль/л и $0,59 \pm 0,14$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,006379$ (рис.59).

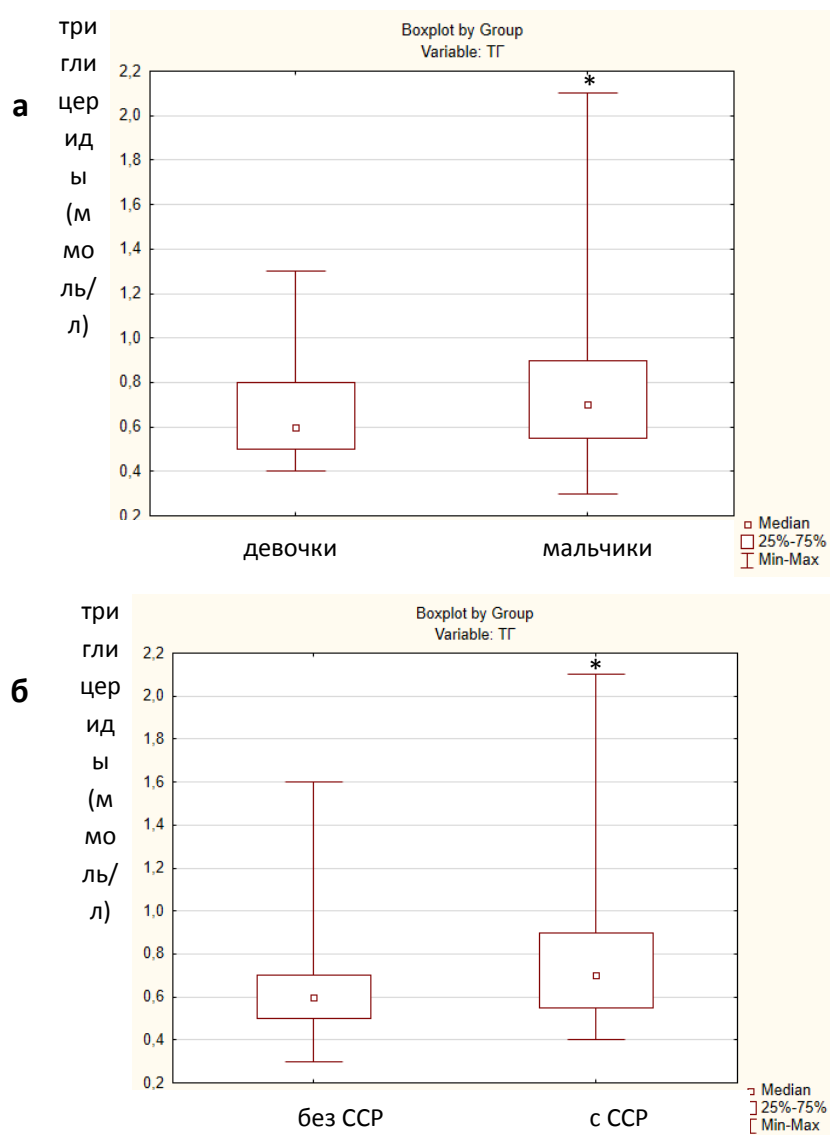


Рисунок 59. Триглицериды, различия между группами
а – девочки/мальчики, **б** – дети без ССР/с ССР

У всех детей концентрация ТГ соответствовала референсным значениям, повышенный уровень ТГ не выявлен ни у одного обследованного ребенка. Проведенный анализ показал наличие отрицательной корреляции между ТГ и ИМТ в общей группе детей, в группе мальчиков, группе девочек, а также в группе детей с ССР. Помимо этого, выявлена отрицательная корреляция между ТГ и SDS имт в общей группе, в группе мальчиков, в группе девочек, а также в группе детей с ССР. Отрицательная корреляция - между ТГ и ХВ выявлена только в группе детей без ССР.

Коэффициент атерогенности (КА) – показатель, отражающий риск развития атеросклероза. Считается, что если КА меньше 2, риск развития атеросклероза отсутствует.

Средний КА в общей группе обследованных детей составил $2,00 \pm 0,64$. У детей с ССР КА оказались выше, чем у детей без ССР: $2,07 \pm 0,67$ и $1,89 \pm 0,55$, соответственно, $p = 0,020708$. Различий между мальчиками и девочками по КА выявлено не было. Повышенное значение КА ($> 2,0$) имели 107 детей (33,65%), 72 мальчика (39,34%) и 35 девочек (25,93%), 45 человек (26,95%) без ССР и 62 (41,06%) с ССР. Положительная корреляция между КА и ХВ выявлена только в группе девочек. Взаимосвязи КА с ИМТ, и SDS имт выявлено не было.

Метаболический индекс (МИ) – косвенный расчетный индекс, учитывающий изменения углеводного и липидного спектров одновременно [181].

МИ в общей группе составил $1,52 \pm 1,05$. В группе мальчиков МИ оказался значительно выше, чем у девочек в общей группе: $1,76 \pm 1,26$ и $1,28 \pm 0,63$, соответственно, $p = 0,000875$, а также в группе детей без ССР: $1,64 \pm 1,25$ и $1,05 \pm 0,42$, соответственно, $p = 0,001011$. Значения МИ у детей с ССР оказалась выше, чем у детей без ССР в общей группе: $1,70 \pm 1,09$ и $1,39 \pm 1,03$, соответственно, $p = 0,000288$; в группе мальчиков: $1,89 \pm 1,26$ и $1,64 \pm 1,25$, соответственно, $p = 0,015346$, а также в группе девочек: $1,46 \pm 0,73$ и $1,05 \pm 0,42$, соответственно, $p = 0,000112$.

Поскольку различий в уровне глюкозы натощак между группами выявлено не было, различия по МИ между мальчиками и девочками, детьми с и без ССР были обусловлены более высокими значениями ТГ и более низкими концентрациями ЛПВП у мальчиков и детей с ССР. Ни у кого из детей МИ не превысил референсного значения. Отрицательные корреляции МИ с ИМТ и SDS имт выявлены только у девочек.

Поиск возможных влияний тиреоидных гормонов, ИФР1, SDS ИФР1, а также кортизола на показатели липидного профиля результатов не дал. Достоверных корреляций между гормональными показателями и компонентами липидного профиля выявлено не было (Приложение, табл. 31).

Анализ липидного профиля показал, что для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерной особенностью является дислипидемия, которая была выявлена у 47,17% детей (N = 150). В подавляющем большинстве случаев (41,19%, N = 131) дислипидемия была обусловлена низким уровнем ЛПВП, у мальчиков концентрации ЛПВП оказались ниже, а доля детей с низкими значениями ЛПВП - выше, чем у девочек. Аналогичная ситуация отмечена у детей с ССР по сравнению с детьми без ССР.

Повышенный уровень холестерина выявлен у 33 детей (10,38%), различий между детьми с и без ССР не наблюдалось. Повышение холестерина обусловлено повышенной концентрацией ЛПНП, различий между группами по уровню ЛПНП выявлено не было.

Концентрация триглицеридов у всех детей оказалась в пределах нормальных значений, у мальчиков без ССР уровень триглицеридов был выше, чем у девочек, у детей с ССР – выше, чем у детей без ССР.

Коэффициент атерогенности (КА) и доля детей с повышенным значением КА оказались выше у детей с ССР. Несмотря на то, что метаболический индекс (МИ) у всех обследованных находился в пределах нормы, значения МИ у детей с ССР, были выше, чем у детей без ССР.

Полученные данные свидетельствуют о том, что дислипидемия характерна для всех детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, однако у детей с ССР, несмотря на более низкий SDS имт, изменения липидного спектра носят более глубокий характер.

Уровни **лептина** были изучены на группе детей из 113 человек (62 мальчика/51 девочка, 73 без ССР/с ССР). Средний ХВ на момент обследования составил $5,81 \pm 2,07$ лет, общая группа девочек оказалась старше общей группы мальчиков ($p = 0,012079$), группа девочек без ССР – старше группы мальчиков без ССР ($p = 0,004916$) (Приложение, **табл.32**). Все дети имели допубертатное половое развитие. Между детьми без и с ССР имелись различия по SDS имт: общая и гендерные группы, последние имели более низкий SDS имт. Средняя

концентрация лептина у низкорослых детей с ЗВУР в общей группе составила $2,58 \pm 1,64$ нг/мл.

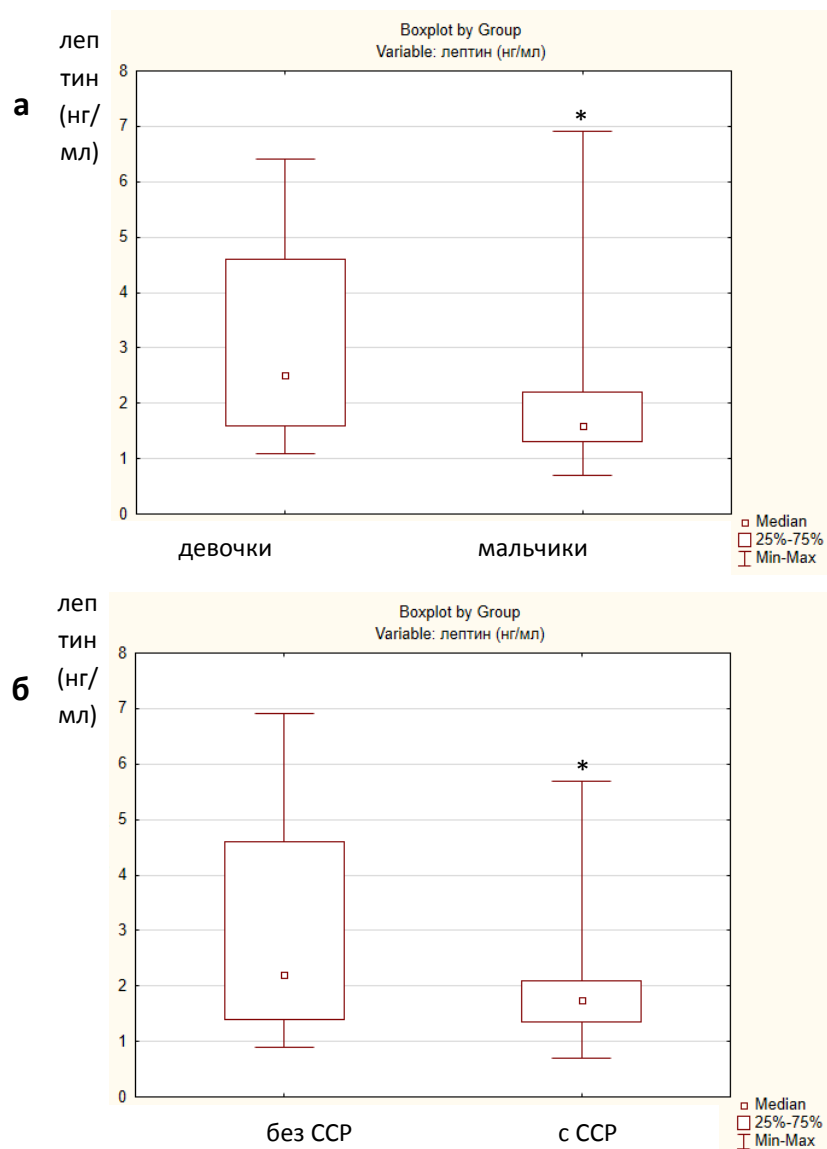


Рисунок 60. Лептин, различия между группами
а – девочки/мальчики, б – дети без ССР/с ССР

Уровень лептина оказался достоверно выше у девочек, чем у мальчиков в общей группе: $3,01 \pm 1,57$ нг/мл и $2,22 \pm 1,62$ нг/мл, соответственно, $p = 0,000777$ (рис. 60а); в группе детей без ССР: $3,58 \pm 1,59$ нг/мл и $2,53 \pm 1,82$ нг/мл ($1,80 [0,90 \div 6,90]$), соответственно, $p = 0,010897$ и группе детей с ССР: $2,26 \pm 1,12$ нг/мл и $1,48 \pm 0,45$ нг/мл, соответственно, $p = 0,011913$. Концентрация лептина у детей без ССР оказалась выше, чем у детей с ССР в общей группе: $2,87 \pm 1,80$ нг/мл и $1,91 \pm 0,96$

нг/мл, соответственно, $p = 0,013150$ (рис. 60 б) и группе девочек: $3,58 \pm 1,59$ нг/мл и $2,26 \pm 1,12$ нг/мл, соответственно, $p = 0,003616$.

Выявлена положительная корреляция между лептином и хронологическим возрастом (общая группа). Помимо этого, высокая положительная корреляция отмечена между лептином и SDS имт в общей группе детей, в группе мальчиков, в группе девочек, а также в группе детей без ССР.

Лептин – гормон, вырабатываемый адипоцитами, основной функцией которого в организме является регуляция энергетического обмена и МТ. Считается, что он действует на клетки головного мозга, блокируя синтез нейропептида Y, который вызывает чувство голода. Проведенный анализ показал, что, несмотря на дефицит МТ, низкорослые дети с ЗВУР, имеют низкие концентрации лептина в сыворотке. Выявлена сильная прямая корреляция между уровнем лептина и SDS имт. Низкий уровень лептина может быть связан с недостаточным поступлением питательных веществ, что в свою очередь у данной когорты детей обусловлено крайне низким аппетитом. Наши данные согласуются с результатами Boguszewski M., который с коллегами также выявил низкий уровень пролактина низкорослых детей с ЗВУР [77].

Дети с ССР, имея значительно более низкую МТ, отличаются от детей без ССР и более низкими концентрациями лептина. В литературе имеются сведения о существовании прямой корреляции между концентрациями кортизола и лептина [77]. В группе детей с ССР уровень кортизола был выше, тем не менее, лептин оказался ниже, чем в группе детей без ССР. По всей видимости, определяющим фактором различий в уровне лептина между группами явился SDS имт. Несмотря на допубертатный статус обследованных детей, более высокий уровень лептина отмечен у девочек по сравнению с мальчиками.

Заключение

Общеизвестными на сегодняшний день являются эпидемиологические исследования, свидетельствующие о повышенном риске развития метаболического синдрома у людей с ЗВУР в зрелые годы их жизни [62-63, 161, 169, 217]. В связи с этим, актуальным является вопрос о необходимости и

целесообразности длительного мониторинга таких людей, как группы риска, а с другой – безопасности проведения ростостимулирующей терапии гормоном роста, нуждающихся в ней, поскольку она может усугубить уже имеющиеся метаболические риски. В связи с этим, оценка состояния углеводного обмена и липидного спектра конкретно у низкорослых детей с ЗВУР имеет важное значение. Исследования у данной категории детей крайне немногочисленны, большинство из них затрагивает группу пациентов с ЗВУР вне зависимости от наличия или отсутствия постнатального ростового ускорения в росте. В силу того, что после 2-летнего возраста среди всех детей с ЗВУР низкорослые составляют небольшую долю (8-15%), экстраполировать на них данные всей группы ЗВУР, представляется некорректным. По этой причине в нашем исследовании проведен разноплановый анализ особенностей, в том числе метаболических, детей с ЗВУР, оставшихся низкорослыми.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерны нормальные показатели глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и низкие, в отличие от детей с ЗВУР, нормализовавших свой рост [111, 359], концентрации базального инсулина. Для детей с ССР характерны более низкие концентрации глюкозы натощак и гликированного гемоглобина.

На фоне низкой МТ, показатели инсулинорезистентности у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, находятся в пределах нормальных значений, однако, в группе с ССР значения индексов инсулинорезистентности хуже, чем в группе без ССР. Данный факт обусловлен более низким уровнем глюкозы, вероятно вызванным большим дефицитом МТ и отсутствием аппетита у последних.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерной особенностью является дислипидемия (выявлена у 47,17% детей), более часто встречающаяся у лиц мужского пола, а также имеющих ССР; которая в подавляющем большинстве

случаев обусловлена низким уровнем ЛПВП или повышенными значениями ХС и ЛПНП. Изменения липидного спектра у мальчиков и детей с ССР носят более глубокий характер.

Хотя в ряде исследований (109, 154, 218, 224, 315), получены доказательства наличия метаболических факторов риска от детства до взрослой жизни, убедительных данных о сугубом влиянии на метаболические риски факта задержки внутриутробного развития, нет. На сегодняшний день большинством авторов признается факт, что риск развития метаболического синдрома в большей степени характерен для детей, у которых после периода внутриутробной задержки наблюдался быстрый набор МТ [60, 73, 159, 240-241, 246, 253], при этом отмечено, что между МТ при рождении и ИМТ в зрелые годы существует лишь слабо положительная корреляция [281]. Наши данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих о том, что для худых низкорослых детей с ЗВУР не характерна низкая инсулиновая чувствительность, в отличие от детей с ЗВУР, обладающих избыточным весом [141, 244, 337].

Несмотря на множество опубликованных работ, пока нет веских доказательств, того, что среди детей с ЗВУР сахарный диабет 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия или артериальная гипертензия встречаются более часто, чем в популяции здоровых сверстников, родившихся с нормальными параметрами тела [273, 338]. Все наблюдения касаются лиц старшего совершеннолетнего возраста [108]. Как и в общей детской популяции, ускоренное увеличение массы тела и ожирение, вероятно, являются главными триггерными факторами будущих метаболических проблем [156, 236, 239, 273], о чем свидетельствуют результаты и нашего и исследования.

Глава V

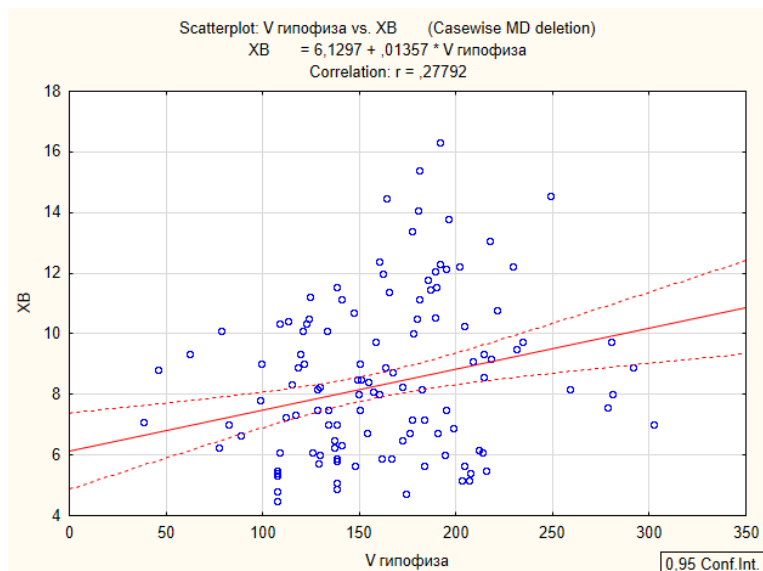
Морфометрические особенности головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии

В рамках комплексного исследования низкорослости, обусловленной ЗВУР, МР-томографическое исследование (МРТ) головного мозга было проведено 147 детям (75 мальчикам/72 девочкам), из которых 59 имели синдром ССР. ХВ на момент проведения МРТ составил $8,30 \pm 2,55$ лет. Достоверные различия по ХВ имелись между девочками и мальчиками в общей группе, а также в группе детей без ССР (Приложение, **табл.33**). На момент проведения МРТ 18 человек имели пубертатное половое развитие. Помимо ХВ, площадь поверхности тела в общей группе девочек, а также в группе девочек без ССР оказалась больше, чем в соответствующей группе мальчиков (Приложение, **табл. 33**).

Объем гипофиза в общей группе составил $155,37 \pm 52,14$ мм³, при этом объем гипофиза у девочек оказался больше, чем у мальчиков в общей группе: $173,39 \pm 58,81$ мм³ и $138,55 \pm 37,77$ мм³, соответственно, $p = 0,000005$, а также в группе детей без ССР: $174,89 \pm 44,50$ мм³ и $137,22 \pm 42,02$ мм³, соответственно, $p = 0,000039$. Обнаружены прямые корреляции объема гипофиза с ХВ и с ППТ в общей группе детей (**рис. 61а-б**), группе детей без ССР, общей группе мальчиков и группе мальчиков без ССР.

С целью исключения влияния ППТ на гендерные различия в размере гипофиза, проведено сравнение соотношения объема гипофиза к ППТ. Выяснилось, что у девочек в общей группе данное соотношение больше, чем у мальчиков: $237,21 \pm 92,48$ и $207,92 \pm 50,27$, соответственно, $p = 0,029573$. Вместе с тем, обнаружена обратная корреляция между отношением объем гипофиза/ППТ и ХВ в следующих группах: общей группе (**рис. 62**), группе мальчиков, группе девочек, в группах детей без и с ССР.

а



б

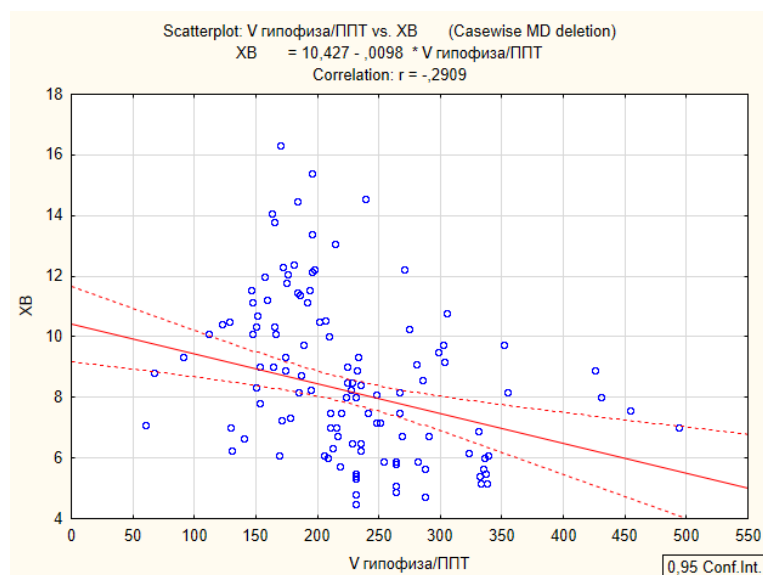


Рисунок 61. Объем гипофиза у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР
Корреляции с:
а – XB, б – ППТ

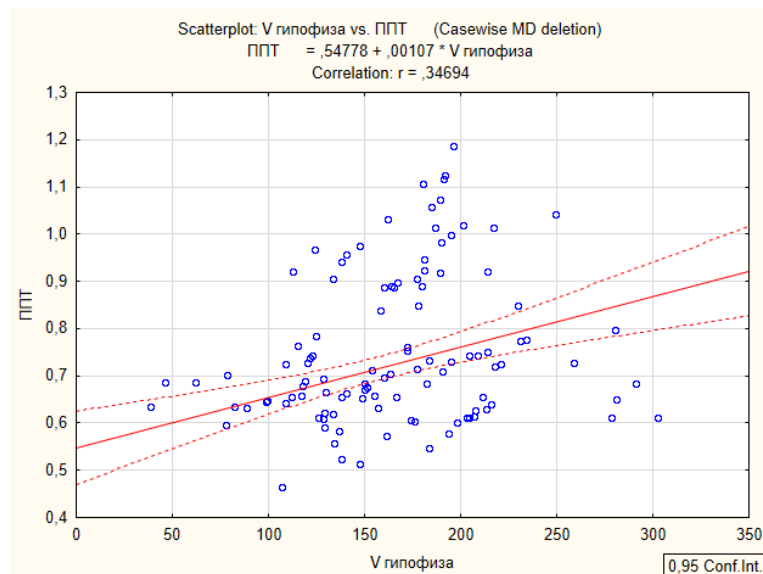


Рисунок 62. Корреляция между отношением объем гипофиза/ППТ и XB

После исключения влияния различий в ППТ, обусловленного различиями в ХВ на момент проведения МРТ и выявления обратной корреляции между отношением объем гипофиза/ППТ и ХВ, можно предположить, что отличия в размере гипофиза между мальчиками и девочками, были обусловлены большим числом пубертатных детей в группе девочек по сравнению с группой мальчиков: 14 и 4, соответственно. Различий между детьми с и без ССР по ХВ, ППТ, объему гипофиза, соотношению объем гипофиза/ППТ выявлено не было.

В результате проведенной МРТ у 47 детей (31,97%) были обнаружены различные морфоструктурные изменения головного мозга. В 21,77% случаев (N = 32) изменения затрагивали гипоталамо-гипофизарную область, в 0,68% (N = 1) – имелись поражения серого вещества головного мозга, в 7,48% (N = 11) выявлены изменения белого вещества, в 2,04% (N = 3) - МР-признаки сочетанного поражения серого и белого вещества головного мозга (рис. 63а-б).

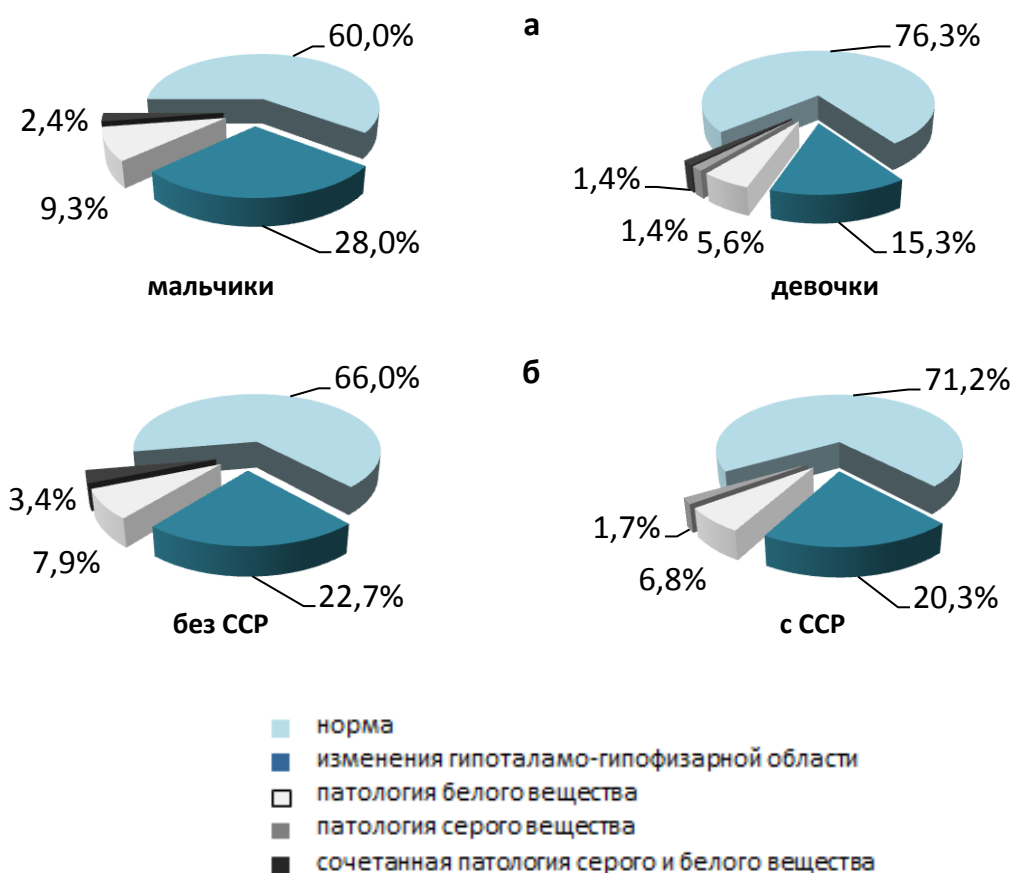


Рисунок 63.

Морфоструктурные изменения головного мозга по данным МРТ
 а – мальчики/девочки, б – дети без ССР/с ССР

Гипоталамо-гипофизарная область

В подавляющем большинстве случаев изменения затрагивали гипоталамо-гипофизарную область и касались небольших размеров гипофиза. Суммарно, «пустое», «частично пустое» турецкое седло или гипоплазия аденогипофиза были выявлены у 32 детей (21,77%): 21 мальчик/11 девочек, 20 без ССР/12 с ССР.

Под «пустым» турецким седлом (ПТС) подразумевают седло, частично или полностью заполненное спинно-мозговой жидкостью с пролабированием хиазмальной цистерны ниже линии диафрагмы турецкого седла. При этом может быть либо выраженная гипоплазия аденогипофиза с его вертикальным размером, равным или менее 2 мм, либо менее выраженная гипоплазия аденогипофиза с вертикальным размером более 2 мм – «частично пустое» турецкое седло (ЧПТС). В обоих случаях верхняя граница гипофиза не превышает половины расстояния между дном и диафрагмой турецкого седла.

ПТС было выявлено у 3 детей (2 мальчика/1 девочка), из которых одна девочка имела ССР, 2 мальчика были без ССР. ЧПТС наблюдалось у 11 детей: 7 мальчиков/4 девочек, 7 без ССР/4 с ССР. Гипоплазию гипофиза имели 18 детей: 12 мальчиков/6 девочек, 11 без ССР/7 с ССР. У двоих детей без ССР (1 мальчик/1 девочка) гипоплазия аденогипофиза сочеталась с гипоплазией воронки.

Поражения серого вещества

Диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий (ДКАБП)

ДКАБП была выявлена в 4-х случаях (2,72%): у двух девочек с и без ССР и двух мальчиков без ССР. ДКАБП проявлялась аномальным МР-сигналом и/или уменьшением объема коркового и подкоркового серого вещества в сочетании с вентрикуломегалией. Во всех случаях ДКАБП сочеталась с другими морфоструктурными изменениями головного мозга:

- у девочки без ССР, помимо ДКАБП, была выявлена частичная атрофия зрительного нерва. Неврологическая картина была представлена задержкой психомоторного развития легкой степени и синдромом гипервозбудимости,
- сочетание ДКАБП и гипоплазии мозолистого тела имелось у мальчика без ССР, ребенок наблюдался неврологом по поводу ДЦП (изолированная гемиплегия),
- у второго мальчика без ССР ДКАБП сочеталась с множественными мелкими (до 6 мм) кистами белого вещества головного мозга. Неврологическая картина: ДЦП (двусторонняя гемиплегия) и эпилепсией,
- сочетание ДКАБП и гетеротопии серого вещества выявлено у девочки с ССР. Ребенок имел тяжелую сопутствующую неврологическую патологию: ДЦП (двусторонняя гемиплегия), эпилепсию и задержку психо-речевого развития.

Патология серого вещества мозга при ДЦП, по одним данным, относится к наиболее типичным МР-находкам при ДЦП [303], по другим сведениям, встречается реже, чем поражение белого вещества [202]. Зачастую наблюдается сочетанное поражение серого и белого вещества мозга [160, 303]. Во всех четырех случаях обнаружения ДКАБП была выявлена выраженная неврологическая патология.

Гетеротопия серого вещества

Гетеротопия – это атипичное скопление и аномальное расположение клеток серого вещества в головном мозге, обусловленное нарушением миграции нейронов в процессе органогенеза. Как правило, сочетается с другими структурными аномалиями головного мозга. Большинство больных с гетеротопией страдают эпилепсией, у них могут наблюдаться двигательные и интеллектуальные расстройства [199, 226].

Перивентрикулярная нодулярная гетеротопия серого вещества была обнаружена у одной девочки с ССР. Морфологически гетеротопия представляла собой двумя единичными четко очерченными узлами серого вещества, располагавшимися

вдоль стенки бокового желудочка справа. Кроме этого, у ребенка имелась ДКАБП. Помимо выраженной низкорослости, характерных фенотипических признаков ССР, девочка имела ДЦП (двусторонняя гемиплегия), эпилепсию и задержку психоречевого развития.

Поражения белого вещества

Кисты белого вещества головного мозга

При проведении МРТ головного мозга, кисты белого вещества были выявлены у 6 детей: одного мальчика с ССР и пяти детей без ССР – трех мальчиков и двух девочек. У мальчика без ССР с тяжелой сочетанной неврологической патологией: ДЦП (двусторонняя гемиплегия) и эпилепсия, имелись множественные мелкие (до 6 мм) кисты белого вещества головного мозга в сочетании с ДКАБП. За исключением нескольких, которые находились в затылочных долях, кисты располагались в перивентрикулярной зоне задних рогов боковых желудочков, их расположение носило двусторонний характер. В остальных 5-х случаях имелись единичные мелкие кисты, расположенные в перивентрикулярной зоне задних рогов боковых желудочков.

У трех детей имелась неврологическая патология: у одной девочки без ССР – эпилепсия, у второй – ДЦП (изолированная гемиплегия), у мальчика без ССР – ДЦП (изолированная гемиплегия). В двух случаях дети не имели неврологических проявлений (девочка с ССР и мальчик без ССР).

Считается, что кисты белого вещества головного мозга являются следствием перивентрикулярной лейкомаляции. Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) – форма поражения белого вещества головного мозга, которая является одной из форм так называемой «гипоксически-ишемической энцефалопатии». Время возникновения ПВЛ – первые дни после рождения, антенатально и интранатально. По морфологической сути ПВЛ – это мелкоочаговые инфаркты белого вещества. Наличие ПВЛ типично в первую очередь для недоношенных детей [160, 303]. Полагают, что выраженность ПВЛ зависит от степени доношенности: в одном из исследований было показано, что у детей, рожденных в срок, степень

повреждения белого вещества была меньше, чем у рожденных на 30-й неделе гестации. Авторы предположили, что патологическое воздействие повреждающего фактора (перинатальная асфиксия) у доношенных детей менее агрессивное, что позволяет доносить беременность [64, 301]. Как правило, характер их расположения двусторонний и симметричный. Чаще всего очаги располагаются в перивентрикулярной зоне задних рогов боковых желудочков и центральных отделов желудочков, однако в случае тяжелых поражений могут затрагивать и центральные отделы белого вещества головного мозга. В процессе развития очаги проходят несколько стадий: некроз – резорбция – формирование глиозного рубца или кисты. Последние формируются при наличии крупных и сливающихся очагов ПВЛ. Учитывая, что внутриутробная гипоксия наблюдалась у значительной части обследованных нами детей, можно предположить, что наличие кист белого вещества головного мозга является ее отдаленным последствием.

Гипоплазия мозолистого тела

Гипоплазия мозолистого тела в сочетании с ДКАБП была обнаружена лишь в одном случае: у мальчика без ССР. Морфологически аномалия выражалась в отсутствии задней спайки и укорочении мозолистого тела. Неврологическая патология у ребенка представлена ДЦП (изолированная гемиплегия).

Гипоплазия мозолистого тела относится к аномалиям развития конечного мозга в результате несмыкания нервной трубки. Причина возникновения до конца неизвестна. Считается, что в ее основе могут быть генетические факторы, воздействующие на 2-3 неделе эмбрионального развития. Помимо этого, группу риска представляют алкогольная и общая интоксикация плода, инфекционное и радиационное воздействие. По статистике частота составляет 1: 10 000 новорожденных. Клиническими проявлениями могут быть ДЦП, эпилепсия, нарушение осязания, обоняния и зрения, зрительной и слуховой памяти, координации движений, умственная отсталость, присоединение психических заболеваний, в частности шизофрении [363]. В нашем случае клиническим проявлением гипоплазии мозолистого тела было ДЦП.

Частичная атрофия зрительного нерва

Частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) наблюдалась у 5 детей (3,40%), у двух детей с ССР (1 мальчик/1 девочка) и трех детей без ССР (2 мальчика/1 девочка), при этом у девочки без ССР ЧАЗН сочеталась с ДКАБР. Во всех случаях ЧАЗН носила двусторонний характер. Двое детей по месту жительства наблюдались офтальмологом по поводу снижения остроты зрения – мальчик и девочка без ССР, у последней имелась задержка психоречевого развития. У троих детей ЧАЗН клинически никак не проявлялась и явилась случайной находкой при проведении МРТ головного мозга.

ЧАЗН – частичная гибель волокон зрительного нерва и замещение их глиозной и соединительной тканью, что приводит к нарушению проведения нервного импульса. В зависимости от степени поражения, клинические проявления могут варьировать от бессимптомного течения до полной утраты зрения. Развитие ЧАЗН у детей напрямую связано с течением беременности, состоянием здоровья матери и плода.

Очаги демиелинизации белого вещества головного мозга

Единичные очаги демиелинизации белого вещества головного мозга были выявлены у трех детей без ССР (2 мальчика/1 девочка) и одного мальчика с ССР. За исключением мальчика без ССР, у которого очаг демиелинизации находился в мозжечке, локализация очагов остальных детей приходилась на перивентрикулярную область. Какая-либо клиническая неврологическая симптоматика у данных детей отсутствовала, во всех случаях обнаружение очагов демиелинизации оказалось случайной находкой при проведении МРТ. У двух детей без ССР (1 мальчик/1 девочка), МРТ головного мозга было повторено через 4 и 3 года, соответственно, от исходного, динамических изменений выявлено не было.

Считается, что демиелинизация – универсальный ответ ЦНС на любой патологический процесс. Обнаружение на МРТ очагов демиелинизации является

неспецифическим признаком поражения белого вещества. Более того, небольшие очаги усиления МР-сигнала в режиме T_2 иногда наблюдаются и у здоровых людей.

В связи с тем, что очаги демиелинизации у всех детей явились случайной находкой и не сопровождались клиническими проявлениями, что-либо определенное сказать в отношении них в настоящее время не представляется возможным. Очевидно, эти дети нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении.

Таким образом, у большинства обследованных нами низкорослых детей с ЗВУР морфоструктурные изменения головного мозга касались гипоталамо-гипофизарной области, что вероятно, может быть отражением имеющихся аномалий со стороны оси СТГ – ИФР1. Значительных различий по частоте встречаемости между мальчиками и девочками, детьми без и с ССР не выявлено.

Помимо изменений со стороны гипоталамо-гипофизарной области, выявлена патология белого вещества головного мозга, которая, вероятно, является следствием гипоксически-ишемических факторов в перинатальном периоде [24]. Известно, что высокая частота патологии белого вещества головного мозга, а также серого вещества в виде диффузной корково-подкорковой субатрофии больших полушарий встречается у недоношенных и глубоко недоношенных детей. Невысокую частоту выявления данной патологии, можно объяснить фактом доношенности обследованных детей. У доношенных детей, как описано в литературе, частота встречаемости патологии головного мозга значительно меньше, а ее тяжесть легче по сравнению с недоношенными [25, 64, 301].

Выявленные МР-изменения головного мозга, вероятно, являются морфологической основой высокого процента неврологической патологии, наблюдаемой у низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития.

Глава VI

Молекулярно-генетические особенности детей с задержкой внутриутробного развития

Из общей группы детей с ССР молекулярно-генетическое тестирование с целью выявления нарушений метилирования *H19* и наличия однородительской дисомии хромосомы 7 было проведено 61 ребенку (33 мальчика/28 девочек). Поскольку все дети, включенные в исследование имели ЗВУР (SDS_{MT} и/или $SDS_{роста}$ при рождении $< 2 SD$) и отставание в росте ($SDS_{роста}$ на момент включения в исследования $< 2SD$), для молекулярно-генетического исследования отбирались пациенты с наиболее выраженными фенотипическими особенностями ССР: значительная гипоплазия нижней челюсти, ярко выраженное «треугольное» лицо, асимметрия тела, клинодактилия V пальцев кистей. Все пациенты имели значительные проблемы с питанием (отсутствие чувства голода, полное отсутствие или значительно сниженный аппетит). Девять пациентов на момент включения в общее исследование имели результаты молекулярного тестирования у 6 детей (3 мальчика/3 девочки) – отрицательные, у трех детей – положительные: нарушения метилирования были выявлены у 1-го мальчика и 1-ой девочки, мОДР7 – у одной девочки.

Положительный результат тестирования был получен у 35 (57,38%) детей (19 мальчиков и 16 девочек), при этом в большинстве случаев (47,54%) были выявлены нарушения метилирования *H19*.

Результаты ряда опубликованных исследований указывают на то, что у детей, имеющих нарушения метилирования *H19*, выраженность фенотипических особенностей синдрома Сильвера-Рассела больше, чем у детей, имеющих мОРД7 [65, 72, 74, 84, 125, 249, 293]. В связи с этим, нами был проведен сравнительный анализ ряда фенотипических и антропометрических характеристик пациентов с нарушениями метилирования *H19* и с мОРД7 (Приложение, **табл.34**).

В нашей работе, как и в других исследованиях [191, 249, 272, 345], частота встречаемости детей с нарушениями метилирования *H19* оказалась значительно выше, чем с мОРД7 (47,54% и 9,84%, соответственно).

Различий по SDS МТ и SDS длины тела при рождении между пациентами с гипометилированием *H19* и мОРД7 выявлено не было.

Проблемы с питанием хорошо известны и относятся к большому признаку ССР. Трудности с кормлением испытывали родители всех детей (100%), которым было проведено молекулярно-генетическое тестирование. Отсутствие различий между питанием детей с нарушениями метилирования *H19* и мОРД7 были отмечены и в другом исследовании [49].

Каких-либо различий по частоте встречаемости характерных для ССР фенотипических признаков между молекулярными подгруппами не наблюдалось, за исключением асимметрии тела, которая с большей частотой встретилась у детей с нарушением метилирования *H19*. Эта особенность, которая наблюдалась и в других исследованиях [65, 155, 200, 271], может быть отражением мозаицизма гипометилирования на тканевом уровне [285].

По данным литературы, «классические» черты лица ССР, в частности, лицо треугольной формы, микрогнатия, выступающие лобные бугры наблюдались у многих, но не у всех пациентов в обеих молекулярных подгруппах. В одном ретроспективном исследовании была выявлена более высокая частота встречаемости макроцефалии и выступающих лобных бугров у пациентов с гипометилированием ICR1 и более высокая частота встречаемости «треугольного» лица при мОРД7 [200]. Схожие различия выявлены Wakeling и соавт. у детей до 5-летнего возраста в другом исследовании [345]. Поскольку в нашем исследовании критерием отбора для молекулярно-генетического исследования было наличие «треугольного» лица, данные различия выявлены не были.

Врожденные пороки сердца и половых органов у мальчиков наблюдались только у детей с метилирования *H19*, почек - у детей с мОРД7.

Из 35 детей конечного роста достигли 19, причем 11 детей получали терапию гормоном роста, 8 – не получали (Приложение, **табл.34**). Binder и соавт. [72] показали, что дети с мОРД7 имеют значительно большую длину тела при рождении, но постнатально их SDS роста снижается, у них наблюдается отрицательная динамика роста по сравнению с показателями роста при рождении. У детей с гипометилированием 11p15 такого постнатального изменения SDS роста не наблюдается. В некоторых исследованиях продемонстрирована тенденция к большей эффективности терапии соматотропином у детей с мОРД7, по сравнению с детьми с гипометилированием 11p15 [72, 302]. В нашем исследовании, малое количество пациентов, достигших конечного роста, не позволило проверить это наблюдение. Возможный различный эффект соматотропина в этих двух подгруппах - важный клинический вопрос, который заслуживает в дальнейшем подробного и тщательного изучения.

Относительно недавно проведенные исследования показали, что приблизительно 10% пациентов с ССР с гипометилированием ICR1 также имеют дополнительные дефекты метилирования в других импринтинговых локусах (дефекты мультилокусного метилирования (ДМЛМ)). Они найдены как в материнско-, так и в отцовско-метилированных регионах, четко свидетельствуя об aberrантных импринтинговых особенностях импринтинга [58, 105, 130, 334]. Kannenberg с коллегами показали, что свыше 73% пациентов с гипометилированием ICR1 имеют ДМЛМ в других импринтинговых локусах. Однако ни в одном исследовании не было найдено повторяющихся дефектов метилирования за пределами ICR1 [191].

Наше исследование было ограничено пациентами с ССР с известными и доступными для определения молекулярными отклонениями. Наличие изменений метилирования в некоторых импринтинговых регионах генома, которые обычно остаются стабильными во время развития человека, обуславливают механизм патологии ССР.

В 42,62% случаев (у 26 пациентов) с клиническим диагнозом ССР основной молекулярный дефект остался неизвестным, что согласуется с зарубежными

данными – у 30-40% пациентов молекулярно-генетически верифицировать диагноз не удастся [345]. Тем не менее, представляется крайне важным, что гипометилирование *H19 ICR1*, имеющееся примерно у половины пациентов с ССР, поддается обнаружению в крови. Эпигенетические факторы, такие как метилирование ДНК, обычно являются ткане-специфичными, в связи с чем обнаружение эпигенетических дефекторов при заболеваниях у людей затруднительно по причине недоступности забора соответствующих затронутых тканей. Присутствие гипометилированной аллели в крови позволяет проводить диагностику на основе известных классических эпигенетических факторов, а также поиск новых дополнительных различий в метилировании между пациентами с ССР и здоровым контролем, не сталкиваясь с неразрешимыми трудностями забора материала.

Полиморфизм гена рецептора гормона роста у детей с ЗВУР

У человека ген рецептора гормона роста, расположенный на хромосоме 5, представлен двумя изоформами: полная форма (*GHRfl*), насчитывающая 935 фрагментов и аллельный ген с делецией в процессе альтернативного сплайсинга экзона 3 (*GHRd3*). Как известно, широкое распространение альтернативного сплайсинга обеспечивает синтез нескольких белков, что приводит к значительному увеличению их разнообразия. Общая частота полной формы гена (*GHR fl/fl*) в различных популяциях составляет 68-75%, аллельного гена *GHRd3/d3* - 25-32% [71].

Связь между полиморфизмом гена рецептора гормона роста и показателями при рождении: массой тела и массой плаценты была выявлена в нескольких исследованиях, причем результаты, одних исследований [56, 257], прямо противоположны результатам других [185, 307]. Помимо этого, до настоящего времени нет единого мнения относительно влияния полиморфизма гена рецептора гормона роста на эффективность терапии соматропином. По данным зарубежных авторов [71], пациенты, носители хотя бы одной аллели *GHRd3*, на фоне терапии соматропином имели значимо большее увеличение скорости роста по сравнению с пациентами, которые являлись гомозиготами по *GHRfl*. Другими

авторами подобные различия в эффективности лечения гормоном роста получены не были [56, 90]. Wassenaar W.J.E. с коллегами провели мета-анализ результатов 15 исследований, касающихся влияния полиморфизма гена рецептора гормона роста на эффективность терапии у низкорослых детей с и без СТГ-дефицита. Авторы пришли к выводу, что допубертатные дети с ДГР, носители хотя бы одной аллели *GHRd3*, исходно имеют рост больше, нежели дети - гомозиготы по *GHRfl*. Это, однако, не относится к детям без СТГ-дефицита. На фоне терапии соматропином у носителей *GHRd3* наблюдается несколько большая скорость роста, что дает таким детям на первом году терапии, в среднем, дополнительно 0.5 см роста. Данный эффект был в большей степени заметен при лечении низкими дозами и у детей более старшего возраста [349].

Несколько позднее был проведен еще один мета-анализ, в который вошли 12 исследований (общее количество детей - 1527). Авторы пришли к противоположному выводу: влияние полиморфизма гена рецептора гормона роста на эффективность терапии соматропином крайне незначительно. Широкий диапазон ответов на лечение гормоном роста в значительной степени остается неясным [277].

В нашем исследовании определена частота встречаемости различных аллелей гена рецептора гормона у детей с ЗВУР, а также взаимосвязь между делеционным полиморфизмом гена рецептора гормона роста и эффективностью терапии соматропином у детей с ЗВУР в сравнении с аналогичными показателями у детей с соматотропной недостаточностью. Исследование делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста было проведено в группе из 110 пациентов: 28 детям с ЗВУР: 17 мальчиков/11 девочек, не имеющих фенотипических признаков ССР, а также 82 детям с соматотропной недостаточностью (63 мальчика/19 девочек), из которых 41 ребенок (31 мальчик и 10 девочек) имели изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) и 41 ребенок (31 мальчик/9 девочек) – множественную недостаточность гормонов аденогипофиза (МДГА) (Приложение, табл.35).

Результаты исследования полиморфизма показали, что гомозиготная делеция экзона 3 гена рецептора гормона роста (*d3/d3*) у низкорослых детей с ЗВУР встретилась в 7,14% случаев (N = 2), несколько больше, чем при ИДГР и МДГА (2,44% и 4,88%, соответственно). Частота встречаемости «дикого» типа гена рецептора гормона роста (*fl/fl*) у детей с ЗВУР составила 57,14% (N = 28) по сравнению с 68,29% и 63,41% при ИДГР и МДГА, соответственно. Таким образом, принципиальных различий между детьми с ЗВУР и соматотропной недостаточностью по частоте встречаемости различных аллелей гена рецептора ГР выявлено не было. Возможно, это обусловлено небольшой выборкой пациентов.

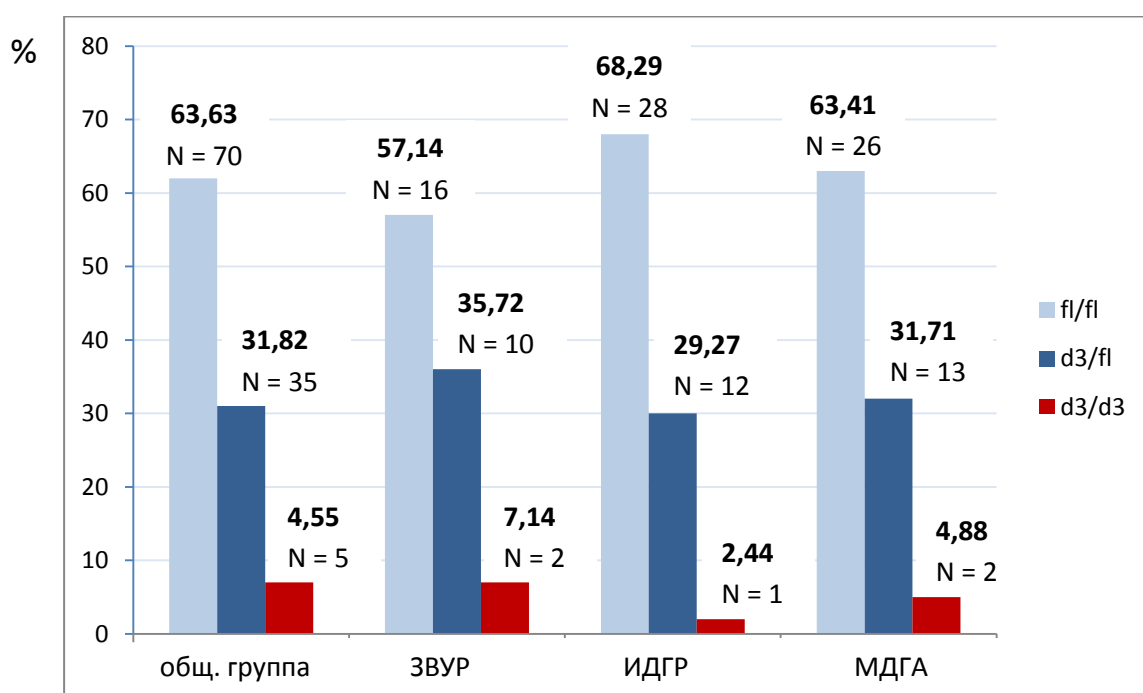


Рисунок 64. Частота встречаемости различных аллелей гена рецептора ГР у детей с ЗВУР и соматотропной недостаточностью

У низкорослых детей с ЗВУР и детей с соматотропной недостаточностью (в анализ были включены все 110 пациентов) было проведено исследование связи делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста и SDS массы тела при рождении (Приложение, табл.36). Некоторая тенденция рождения с меньшими показателями массы тела наблюдалась у детей с ЗВУР с *d3/fl* и *d3/d3* генотипами по сравнению с детьми, имеющими «дикий» тип гена рецептора гормона роста

(*fl/fl*), а также у детей с соматотропной недостаточностью с *d3/fl* -генотипом по сравнению с *fl/fl* –детьми, однако достоверности в различиях выявлено не было.

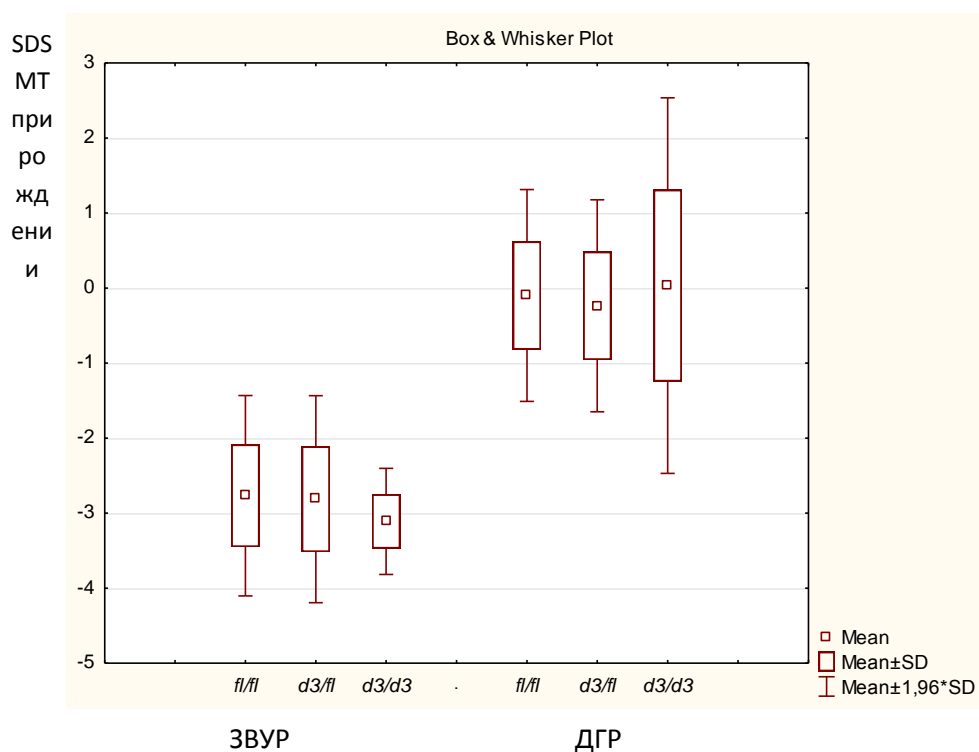


Рисунок 65. SDS массы тела при рождении в зависимости от полиморфизма гена рецептора гормона роста

Таким образом, в нашем исследовании влияние делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста на МТ при рождении выявить не удалось (рис. 65).

Гипотеза влияния полиморфизма гена рецептора ГР на эффективность терапии соматропином у детей с ЗВУР была исследована в группе детей с высокой комплаентностью к лечению. По этой причине из 28 детей с ЗВУР, прошедших молекулярно-генетическое тестирование и в течение 2-х лет получавших терапию соматропином, в статистический анализ были отобраны 22 (12 детей с «диким» типом гена рецептора гормона роста (*fl/fl*), 8 – с (*d3/fl*) и 2 с гомозиготной делецией экзона 3 гена рецептора гормона роста (*d3/d3*).

В группу сравнения были отобраны дети с соматотропной недостаточностью – нозологией, при которой эффективность терапии гормоном роста максимальная. В

случае, если полиморфизм гена рецептора гормона роста действительно оказывает влияние на эффективность терапии соматропином, оно с максимальной вероятностью будет наблюдаться именно у этой категории больных.

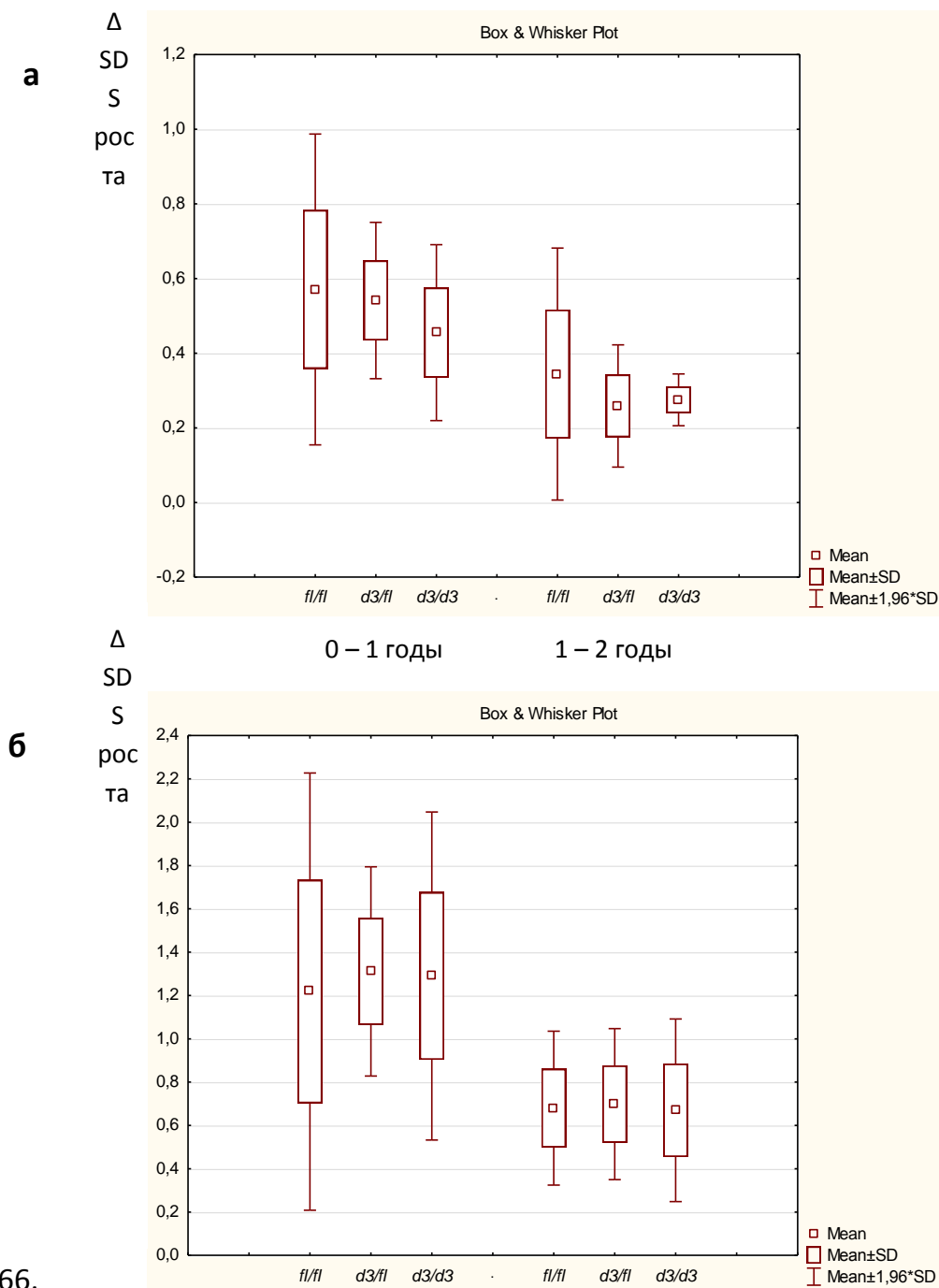


Рисунок 66.

**Эффективность терапии соматропином
в зависимости от полиморфизма гена рецептора ГР
а – у детей с ЗВУР, б – у детей с ДГР**

Из 82 детей с ДГР, прошедших молекулярно-генетическое тестирование и в течение 2-х лет получавших терапию соматропином, в статистический анализ также

вошли только дети с высокой комплаентностью к лечению как соматропином, так и к заместительной гормональной терапии по поводу иных тропных недостаточностей. Группу составили 62 ребенка (40 детей (21 ИДГР/19 МДГА) с «диким» типом гена рецептора гормона роста (*fl/fl*), 19 детей (9 ИДГР/10 МДГА) – с (*d3/fl*) и 3 (1 ИДГР/2 МДГА) с гомозиготной делецией экзона 3 гена рецептора гормона роста (*d3/d3*).

Эффективность оценивалась в течение первых двух лет лечения, поскольку, как известно, они считаются самыми успешными в отношении ростовой динамики.

Проведенный анализ значительных различий в SDS роста, дельте SDS роста между пациентами с различным полиморфизмом гена рецептора ГР как у детей с ЗВУР, так и у детей с ДГР не выявил (Приложение, **табл.36**). Таким образом, влияния полиморфизма гена рецептора ГР на эффективность терапии соматропином в нашем исследовании обнаружено не было (**рис. 66, а-б**). Полученные нами данные согласуются с выводами Renehan A.G. и др. [277] об отсутствии значимого влияния полиморфизма гена рецептора ГР на эффективность терапии гормоном роста.

Выводы

Среди детей с ССР частота встречаемости нарушения метилирования *H19* значительно выше, чем мОРД7 (47,6% и 9,8%, соответственно), в 42,6% случаев молекулярный дефект остался неизвестным.

Между пациентами с гипометилированием *H19* и мОРД7 различий по SDS МТ и SDS длины тела при рождении не выявлено. Частота характерных для ССР фенотипических признаков у детей с гипометилированием *H19* и мОРД7 одинакова, за исключением асимметрии тела, которая чаще встречается при нарушении метилирования *H19*.

Различий по частоте встречаемости аллелей гена рецептора ГР между детьми с ЗВУР и ДГР не обнаружено. Влияния делеционного полиморфизма гена рецептора ГР на МТ при рождении, а также эффективность терапии соматропином как у низкорослых детей с ЗВУР, так и детей с ДГР не выявлено.

Глава VII

Эффективность длительной ростостимулирующей терапии гормоном роста у низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития. Конечный рост на фоне терапии

7.1 Эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста

Данные литературы свидетельствуют о том, что низкорослость у детей с ЗВУР обусловлена отсутствием спонтанного ускорения в росте в первые годы жизни после рождения, что является следствием нарушений оси СТГ-ИФР. Отсутствие спонтанного ростового скачка не позволяет детям вернуться на свою генетическую кривую роста и иметь нормальный конечный рост.

Нами была проанализирована эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста.

С этой целью были проанализированы ауксологические показатели 14 детей (9 без ССР: 5 мальчиков/4 девочки; 5 с ССР: 2 мальчика/3 девочки) на фоне ростостимулирующей терапии соматропином в дозе 0,060 мг/кг/сутки и после ее прекращения. Средний ХВ на момент начала терапии составил $4,83 \pm 1,42$ лет. Визиты пациентов осуществлялись с периодичностью 1 раз в 6 месяцев \pm 1 месяц. После нормализации показателей роста (средняя продолжительность $2,08 \pm 0,27$ лет), родители детей, вошедших в данную группу, изъявили желание завершить лечение и дать ребенку расти самостоятельно. В дальнейшем дети находились под наблюдением с той же периодичностью (1 раз в 6 месяцев \pm 1 месяц) в среднем $1,92 \pm 0,27$ года. В последующем, 11 человек возобновили терапию соматропином, трое по семейным обстоятельствам - нет.

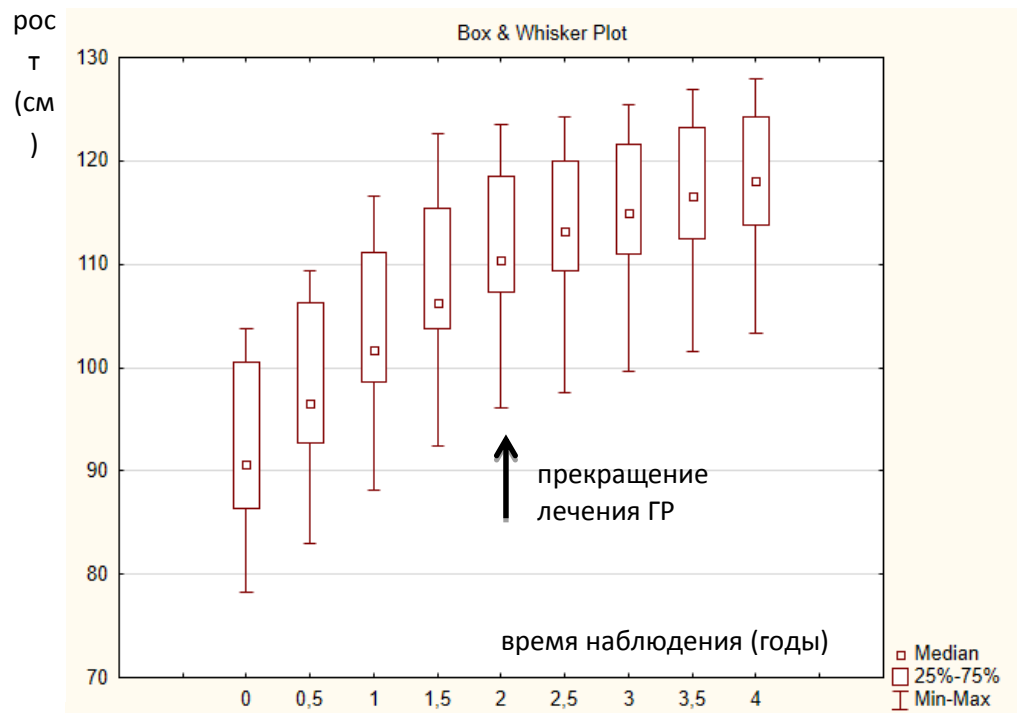


Рисунок 68. **Динамика роста детей на фоне терапии ГР и после ее прекращения**

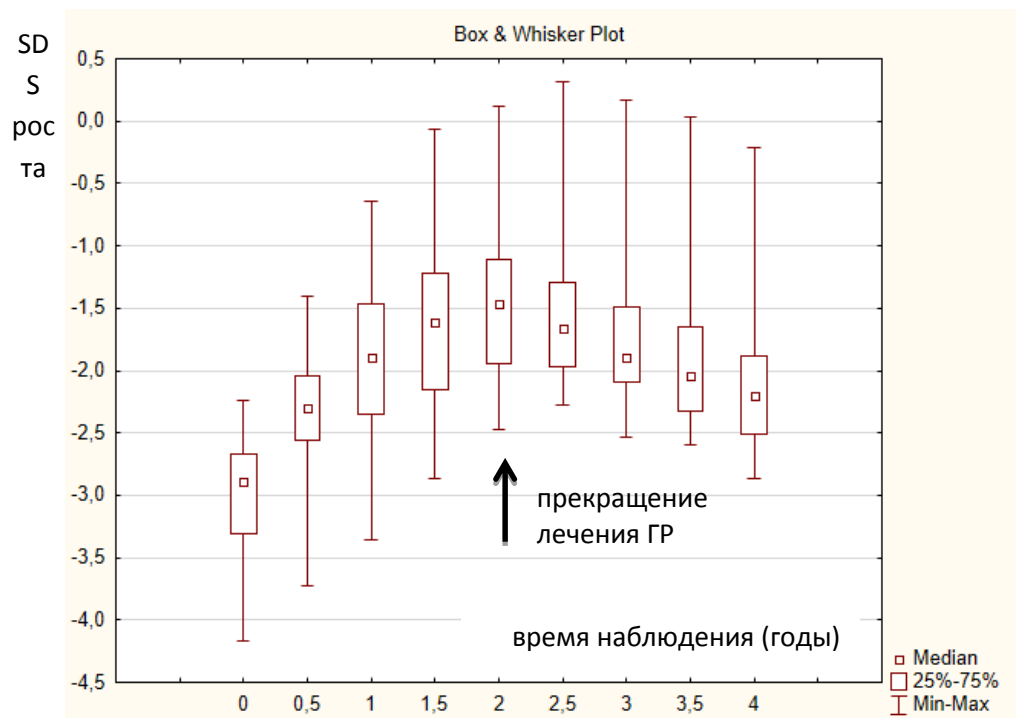


Рисунок 69. **Динамика SDS роста детей на фоне терапии соматропином и после ее прекращения**

Анализ динамики роста (рис. 68) выявил хорошие темпы роста на фоне терапии соматропином и снижение прибавки в росте после ее прекращения. Динамика SDS роста продемонстрировала нарастание показателя на протяжении терапии и отрицательную динамику с прогрессивным снижением SDS роста после ее

прекращения (**рис. 69**). По окончании первых 2-х лет терапии SDS роста составил: $-1,40 \pm 0,71$ и оказался значительно выше исходного: $-3,01 \pm 0,53$, $p = 0,002218$. После прекращения лечения, SDS роста прогрессивно снижался до $-2,06 \pm 0,70$ к концу наблюдения, что в значительной степени нивелировало достигнутый результат терапии.

Анализ динамики скорости роста и SDS скорости роста показал значительное увеличение темпов роста на фоне терапии соматропином и резкое снижение динамики роста после ее прекращения (Приложение, **табл.37**). На лечении соматропином наблюдалось значительное увеличение скорости роста на первом: $10,83 \pm 1,72$ см/год и на втором году терапии: $7,91 \pm 1,17$ см/год по сравнению с исходной, которая составляла $4,52 \pm 1,13$ см/год, $p=0,002218$ (**рис.70**). Аналогичное увеличение показателей выявлено в отношении SDS скорости роста: значительное увеличение SDS скорости роста на первом: $4,42 \pm 2,03$ и на втором году терапии: $2,05 \pm 1,18$ по сравнению с исходным, который составлял $-2,28 \pm 0,88$ (**рис.71**).

После прекращения лечения, отмечено значительное снижение скорости роста: до $3,68 \pm 1,20$ см/год через 1 год перерыва и до $2,81 \pm 0,60$ см/год через 2 года перерыва в терапии соматропином. Скорость роста через 1 год после прекращения лечения соматропином достоверно не отличалась от исходной (Приложение, **табл.38**). На фоне перерыва в лечении, аналогичная динамика показателей наблюдалась в отношении SDS скорости роста: через 1 год после прекращения ГР выявлено снижение SDS скорости роста до $-2,45 \pm 1,38$, через 2 года - до $-3,35 \pm 0,68$. SDS скорости роста через 1 год после прекращения лечения соматропином достоверно не отличалась от исходной (Приложение, **табл.38**).

На фоне лечения соматропином выявлено прогрессивное увеличение массы тела, SDS МТ, ИМТ и SDS ИМТ (**рис. 83, 84**). После отмены терапии - снижение темпов или полная остановка динамики данных показателей (Приложение, **табл.37**).

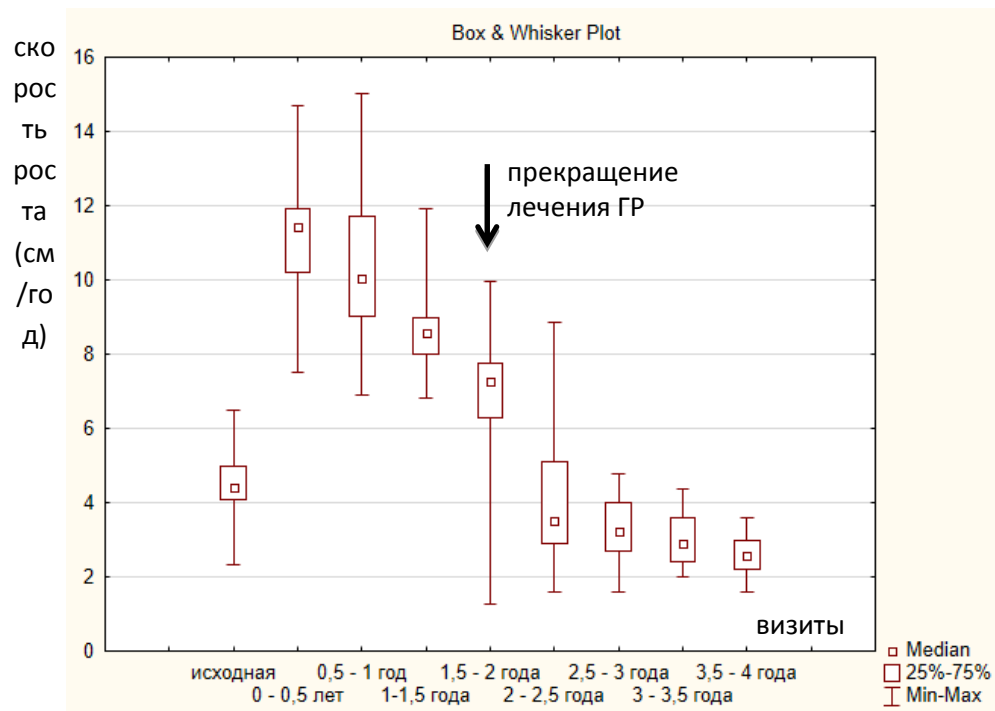


Рисунок 81. **Динамика скорости роста детей на фоне терапии соматропином и после ее прекращения**

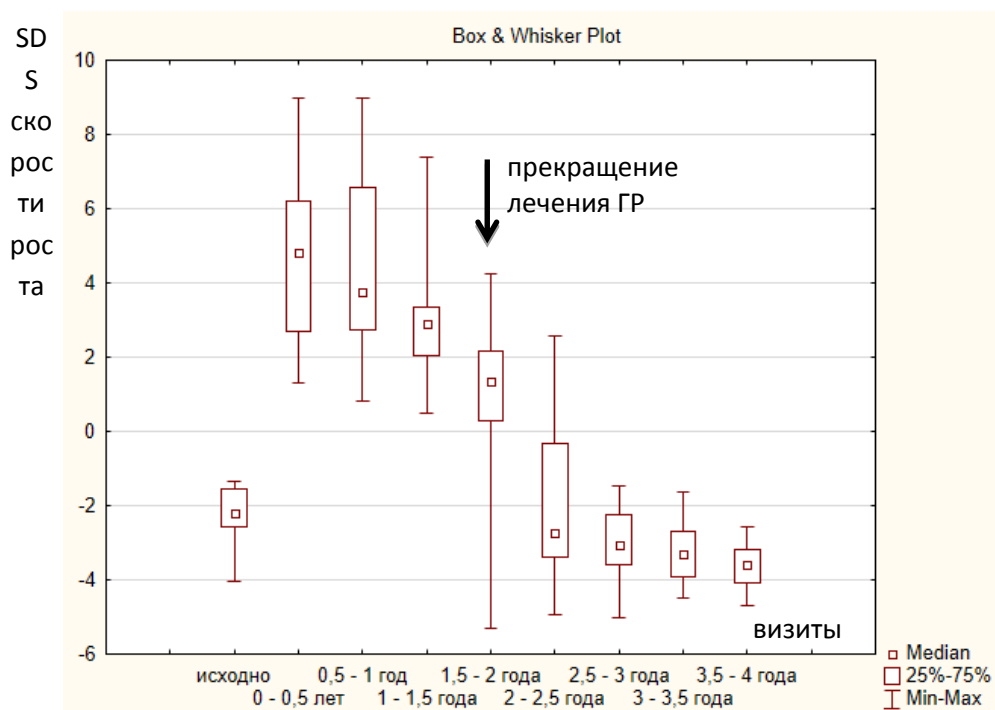


Рисунок 82. **Динамика SDS скорости роста детей на фоне терапии соматропином и после ее прекращения**

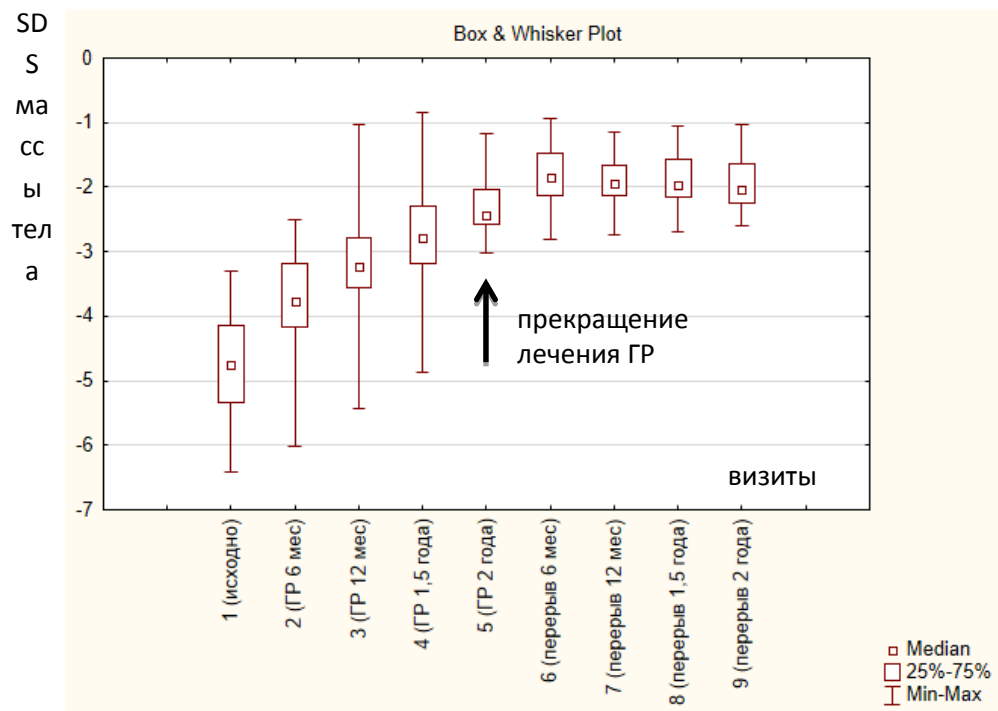


Рисунок 83. Динамика SDS массы тела детей на фоне терапии соматропином и после ее прекращения

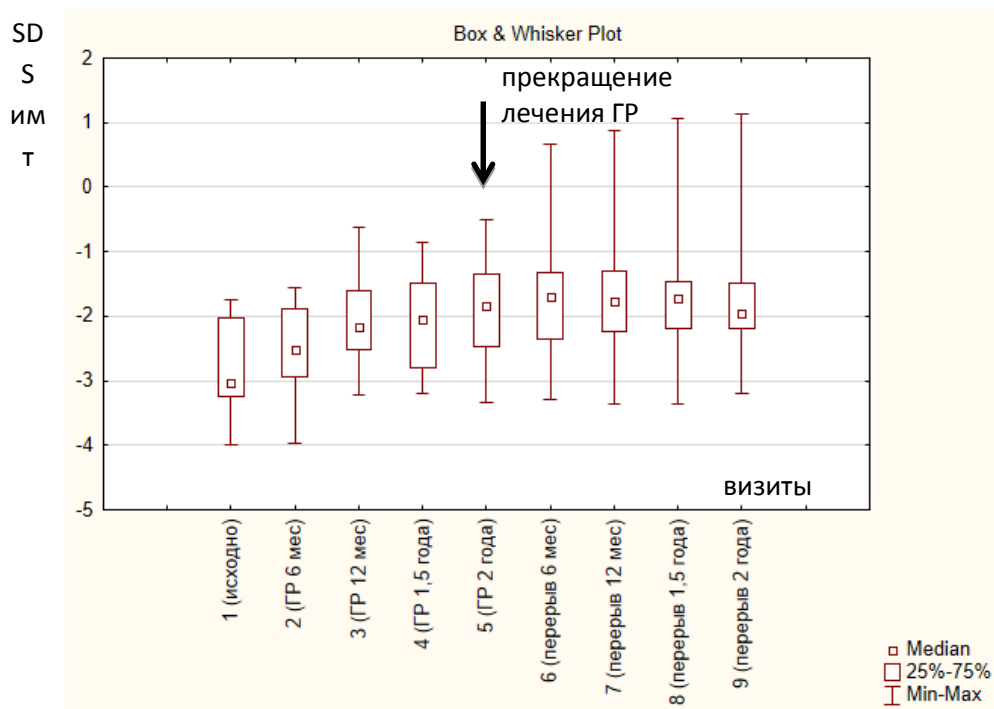


Рисунок 84. Динамика SDS ИМТ детей на фоне терапии соматропином и после ее прекращения

Полученные данные свидетельствуют о том, что результатом непрерывной терапии соматропином явилось увеличение скорости роста, SDS скорости роста и, в конечном итоге, нормализация роста в 85,71% случаев (N = 12) уже через 2 года лечения. Средний показатель SDS роста через 2 года терапии соматропином составил: -1,40 по сравнению с исходным: -3,01. К концу 2-го года лечения лишь 2 детей имели отставание в росте: девочка с ССР (SDS роста: -2,28) и мальчик без ССР (SDS роста: -2,16), однако у обоих детей отставание в росте через 2 года терапии оказалось значительно меньше по сравнению с исходным: -4,17 и -3,58, соответственно. Прекращение терапии соматропином привело к снижению скорости роста, что явилось причиной нарастания отставания роста.

Таким образом, терапия соматропином у низкорослых детей с ЗВУР способна увеличить темпы роста и нормализовать линейный рост, однако её прерывание после моделирования ростового скачка приводит к снижению темпов роста. Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований, в которых было показано, что длительная терапия соматропином улучшает темпы роста в детстве [114, 288, 365]. Прогрессивное снижение темпов роста и нарастание низкорослости было продемонстрировано и в ряде зарубежных исследований [135, 186, 283, 365].

Таким образом, лечение соматропином у низкорослых детей с ЗВУР, улучшает темпы роста в детстве, однако для достижения максимального эффекта, предпочтительна непрерывная терапия. Прерывание лечения гормоном роста до достижения конечного роста ассоциировано со снижением темпов роста и потенциального успеха терапии.

7.2 Конечный рост на фоне терапии гормоном роста

Анализ конечного роста, достигнутого на фоне терапии ГР был проведен на группе низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, включавшей 84 человека: 46 мальчиков/38 девочек, из них 39 (21 мальчик/18 девочек) имели ССР, 45 (25 мальчиков/20 девочек) – не имели. Рост считался конечным достигнутым при снижении скорости

роста на фоне терапии соматропином менее 2 см/год или закрытии эпифизарных зон роста: достижении костного возраста 15 лет у девочек и 17 лет у мальчиков.

Дети с ССР при рождении имели значительно меньшую массу тела по сравнению с детьми без ССР, тогда как по длине тела при рождении группы не различались. Средне-родительский рост (СРР) девочек во всех группах был ожидаемо меньше, чем у мальчиков, однако SDS срр (генетический потенциал) девочек без ССР оказался больше, чем соответствующий показатель у мальчиков без ССР (Приложение, **табл.39**). Помимо этого, SDS срр у девочек с ССР оказался достоверно меньше, чем у девочек без ССР, тогда как группы мальчиков с и без ССР по данному показателю не различались. Средний хронологический возраст на момент начала терапии в общей группе составил $5,31 \pm 1,83$ лет, костный возраст - $3,19 \pm 1,98$ лет, по данным показателям группы между собой не различались.

На момент начала терапии ГР, SDS роста детей соответствовал $-2,99 \pm 0,66$, при этом девочки с ССР имели значительно большее отставание в росте, чем девочки без ССР: $3,35 \pm 0,65$ и $-2,88 \pm 0,39$, соответственно, $p = 0,007700$, остальные группы по данному показателю не отличались. На начало терапии группы были сопоставимы по уровню ИФР1 и SDS ИФР1.

Группу контроля составили 113 низкорослых детей с ЗВУР (64 мальчика/49 девочек, 59 с ССР/54 без ССР), никогда не получавшие терапию ГР. Группы детей на лечении были сопоставимы с контрольными группами по SDS массы и длины тела при рождении, а также генетическому ростовому потенциалу - СРР и SDS срр, наблюдались в ФГБУ ЭНЦ в одно и то же время.

Эффективность длительной терапии гормоном роста у мальчиков и девочек

Продолжительность непрерывной ростостимулирующей терапии соматропином в общей группе составила $7,64 \pm 2,00$ лет, при этом у девочек она оказалась значительно меньше, чем у мальчиков: $6,39 \pm 1,95$ лет и $7,47 \pm 1,79$ лет, соответственно, $p = 0,000002$, что объясняется наступлением полового развития у девочек в более ранние сроки и более ранним закрытием зон роста. Аналогичные

гендерные различия по продолжительности терапии ГР наблюдались в группах без ССР и с ССР (рис. 85).

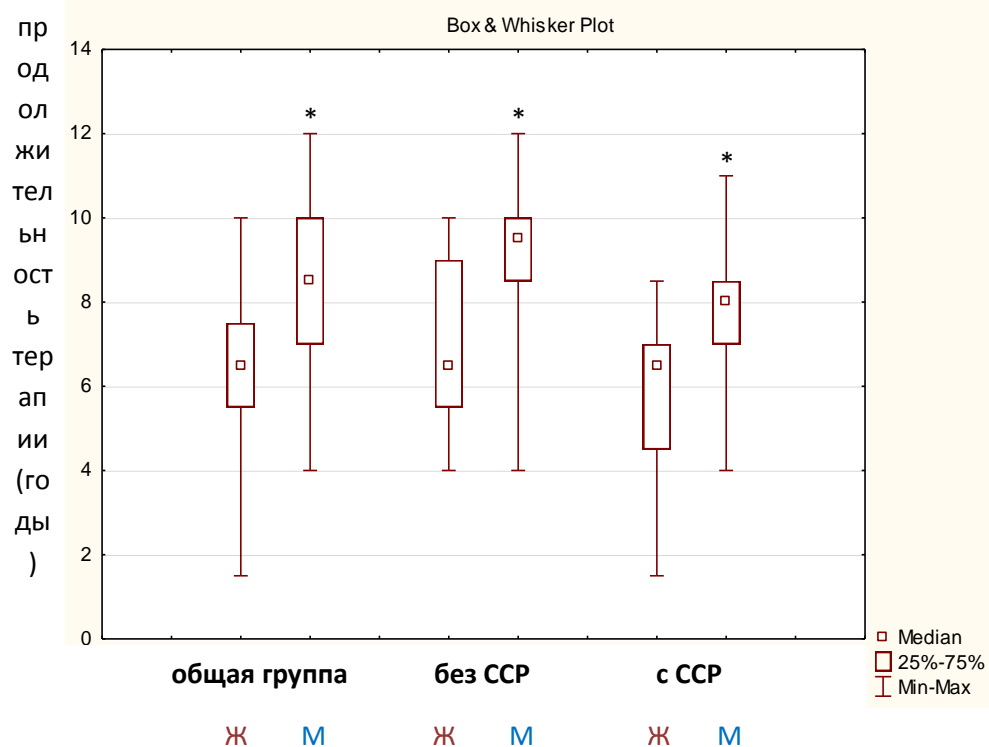


Рисунок 85. Продолжительность непрерывной ростостимулирующей терапии соматропином у мальчиков (м) и девочек (ж)

Результатом длительной непрерывной терапии ГР явилось достижение конечного роста у мальчиков $167,60 \pm 4,50$ см, у девочек - $156,02 \pm 4,14$ см, что значительно выше конечного достигнутого роста (КДР) в контрольной группе: $157,95 \pm 3,91$ см и $143,07 \pm 4,67$ см у мальчиков и девочек, соответственно, $p = 0,000000$. КДР мальчиков был ожидаемо больше, чем девочек во всех сравниваемых группах), однако анализ SDS кдр выявил отсутствие гендерных различий по данному показателю. Сравнительный анализ КДР и SDS кдр выявил различия между группами девочек с и без ССР, тогда как у мальчиков с и без ССР они отсутствовали (Приложение, табл.39).

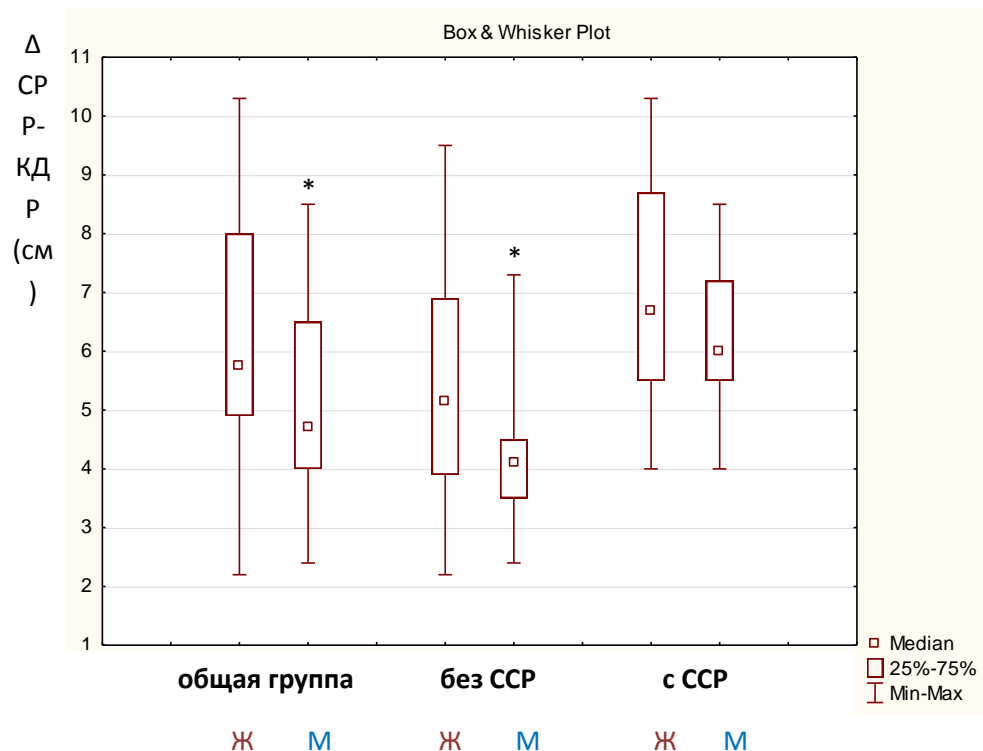


Рисунок 86. Дельта средне-родительского и конечного достигнутого роста у мальчиков и девочек, получавших терапию ГР

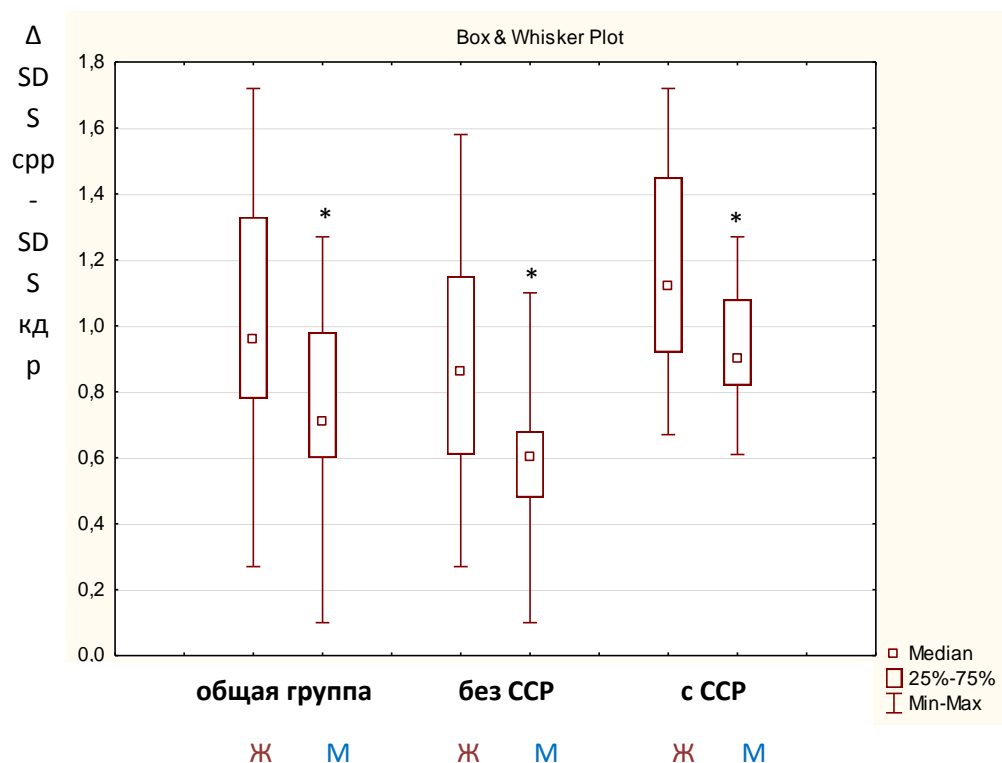


Рисунок 87. Дельта SDS средне-родительского и SDS конечного достигнутого роста у мальчиков и девочек, получавших терапию гормоном роста

В качестве объективных показателей эффективности терапии соматропином была выбрана разница между СРР и КДР, чем она меньше, тем меньше КДР ребенка отличается от генетически прогнозируемого, тем, соответственно, лучше результат ростостимулирующей терапии. Дельта СРР-КДР в общей группе детей, длительно получавших ГР составила $6,01 \pm 1,90$ см, при этом между мальчиками и девочками имелись достоверные различия: $5,16 \pm 1,53$ см и $6,21 \pm 2,09$ см, соответственно, $p = 0,044108$. Данные гендерные различия выявлены и в группе детей без ССР: $4,95 \pm 1,52$ см и $6,05 \pm 2,25$ см, соответственно, $p = 0,019417$. Таким образом, дельта СРР-КДР у мальчиков оказалась меньше, чем у девочек (**рис. 86**).

С целью исключения субъективности в оценке дельты между СРР и КДР у мальчиков и девочек, был проведен анализ относительного показателя, исключающего влияние гендерных различий – Δ SDS срр - SDS кдр. В общей группе Δ SDS срр - SDS кдр составила $0,94 \pm 0,34$, при этом выявлены гендерные различия во всех сравниваемых группах: общей, группах без и с ССР (**рис. 87**).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что показатели КДР у мальчиков на фоне длительной терапии соматропином лучше (меньше отличаются от СРР), чем у девочек, что вероятнее всего объясняется большей длительностью терапии ГР.

Эффективность длительной терапии гормоном роста у детей без и с синдромом Сильвера-Рассела

Конечный достигнутый рост девочек с ССР оказался меньше, чем у девочек без ССР как по абсолютному показателю: $154,12 \pm 4,35$ см и $157,03 \pm 3,75$ см, соответственно, $p = 0,005518$, так и по относительному – SDS кдр: $-1,32 \pm 0,73$ и $-0,83 \pm 0,62$, соответственно, $p = 0,005478$. Помимо этого, Δ СРР-КДР (**рис.88**) и Δ SDS срр – SDS кдр (**рис.89**) у детей с ССР больше, чем у детей без ССР (Приложение, **табл.39**).

Таким образом, у детей без ССР, как у мальчиков, так и у девочек, терапия соматропином оказалась более эффективной по сравнению с детьми с ССР.

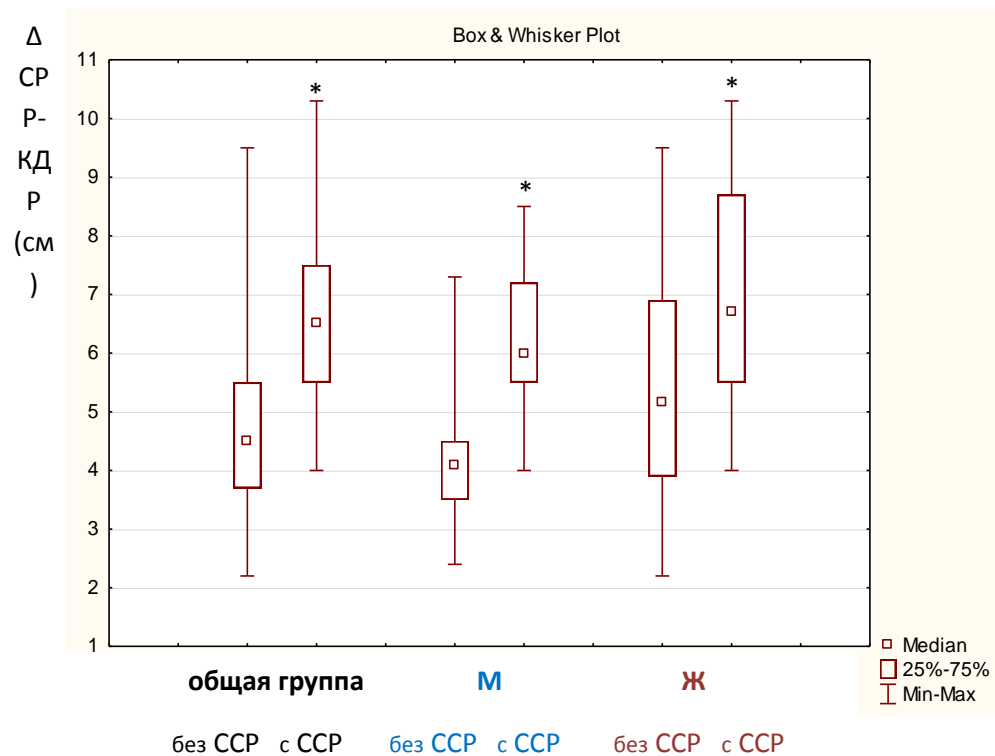


Рисунок 88. Дельта средне-родительского и конечного достигнутого роста у детей без и с ССР, получавших терапию ГР

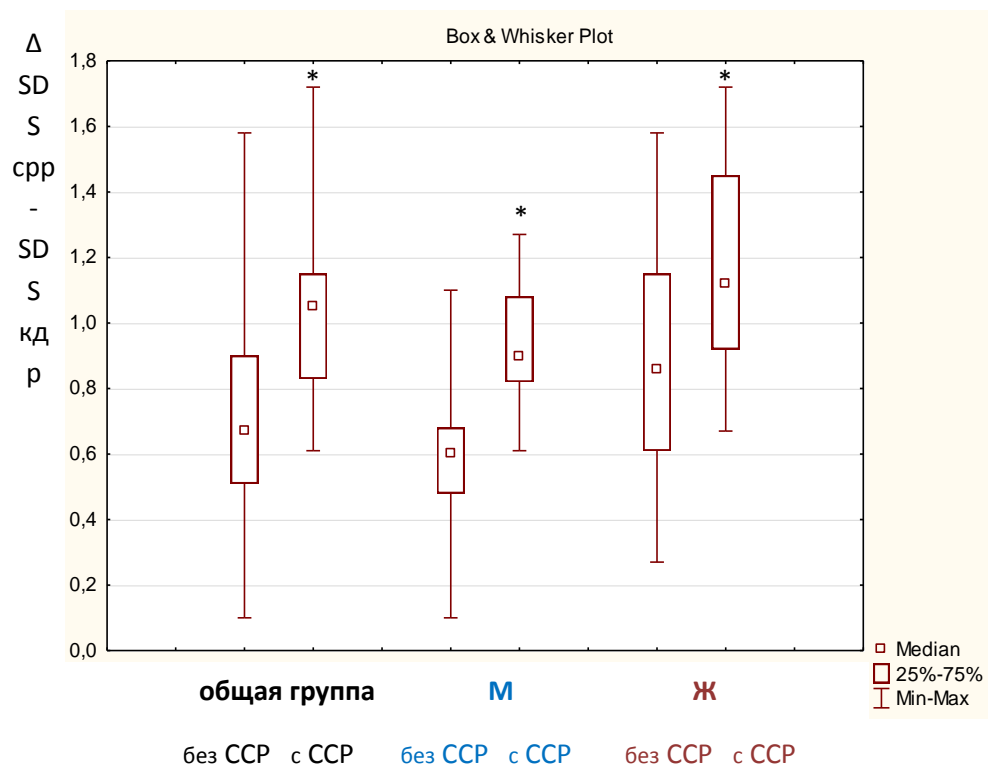


Рисунок 89. Дельта SDS средне-родительского и SDS конечного достигнутого роста у детей без и с ССР, получавших терапию ГР

Конечный рост детей с ЗВУР, длительно получавших терапию гормоном роста по сравнению с нелеченым контролем

Сравнительный анализ детей в общих группах, получавших и не получавших терапию ГР выявил значительные различия по всем показателям конечного роста (Приложение, **табл. 40а**). Конечный достигнутый рост как мальчиков, так и девочек оказался значительно выше КДР детей в контрольной группе. Аналогичная картина наблюдалась в отношении SDS кдр, Δ сpp-кдр и Δ SDS сpp - SDS кдр (**рис.90**).

При проведении сравнительного анализа лечившихся и не лечившихся ГР детей в группе без ССР были получены высоко-достоверные различия по всем показателям конечного роста (Приложение, **табл. 40б**). Конечный достигнутый рост мальчиков без ССР, не получавших терапии ГР, составил $158,83 \pm 2,53$ см, что на $13,93 \pm 3,84$ см меньше их СРР. У мальчиков, длительно получавших ГР КДР составил $167,37 \pm 5,49$ см, что на $4,95 \pm 1,52$ см меньше СРР. У девочек без ССР, получавших и не получавших ГР выявлены аналогичные значительные различия показателей конечного роста (**рис. 90-93**). Высоко-достоверные различия по всем показателям конечного роста выявлены и у детей с ССР (Приложение, **табл. 40б**).

Таким образом, длительная непрерывная терапия гормоном роста у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, достоверно улучшает показатели конечного роста, как абсолютные, так и относительные (SDS), значительно уменьшает различия между средне-родительским и конечным достигнутым ростом по сравнению с контрольной группой. Данные изменения наблюдаются как у детей без ССР, так у детей с ССР, у мальчиков и у девочек.

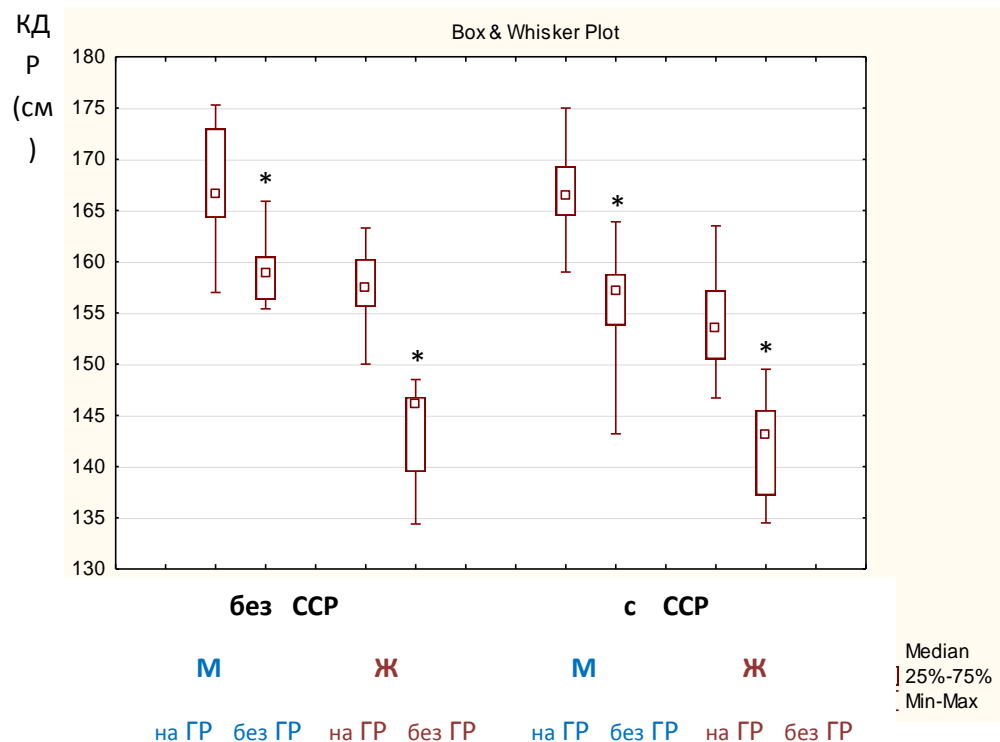


Рисунок 90. Конечный достигнутый рост детей без и с ССР, получавших и не получавших терапию ГР

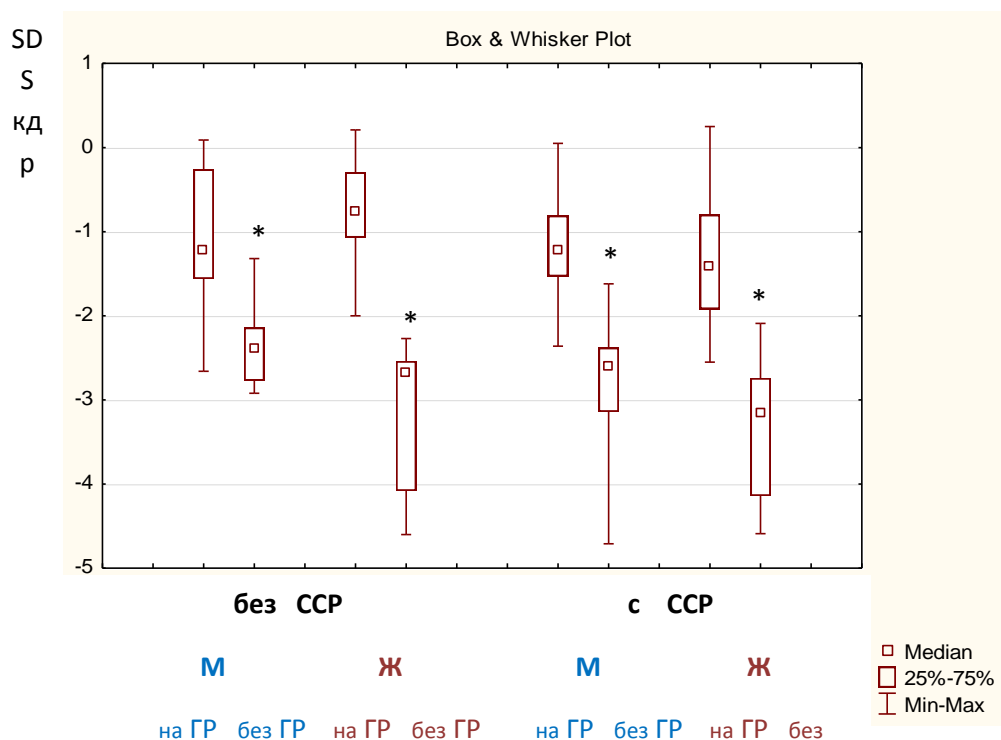


Рисунок 91. SDS конечного достигнутого роста у детей без и с ССР, получавших и не получавших терапию ГР

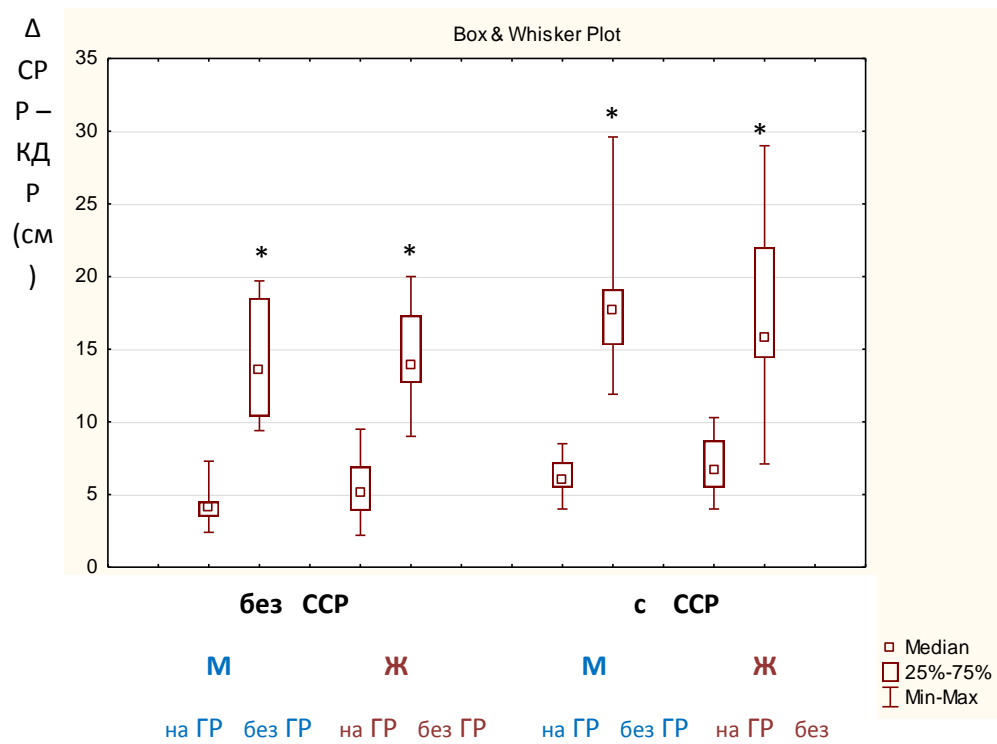


Рисунок 92. Δ СРР - КДР у детей без и с ССР, получавших и не получавших терапию ГР

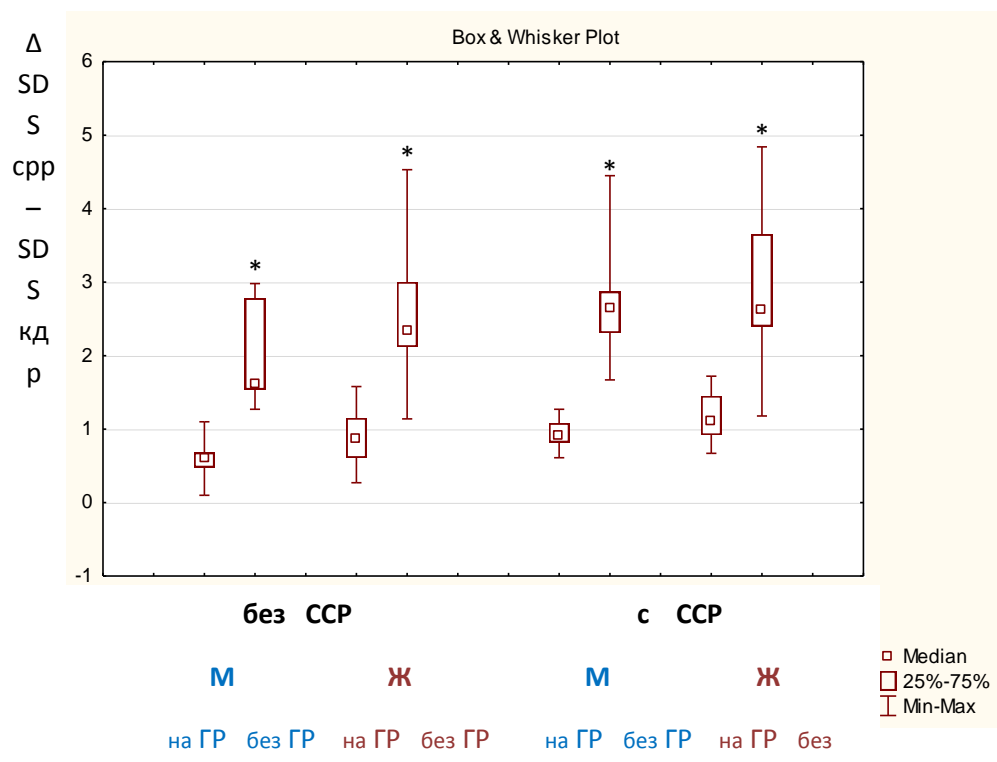


Рисунок 93. Δ SDS СРР - SDS КДР у детей без и с ССР, получавших и не получавших терапию ГР

Конечный рост детей с ЗВУР, длительно получавших терапию гормоном роста различными дозами

Из 84 детей, вошедших в анализ конечного роста, 39 человек (19 мальчиков/20 девочек) длительно непрерывно получали терапию ГР в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сутки, 45 человек (27 мальчиков/18 девочек) – 0,060 мг/кг/сутки. На момент начала терапии группы 0,033 и 0,060 были сопоставимы по SDS массы и длины тела при рождении, CPP и SDS cpp, хронологическому и костному возрасту, SDS роста (табл. 79). Длительность терапии в среднем составила в группе 0,033 - $7,28 \pm 2,17$ лет, в группе 0,060 мг/кг/сутки - $7,78 \pm 1,94$ лет, достоверных различий между группами в продолжительности лечения выявлено не было.

Статистически значимые различия КДР и SDS кдр между дозовыми группами были обнаружены только среди девочек. Тем не менее, между дозовыми группами выявлены значимые различия Δ cpp - кдр и Δ SDS cpp – SDS кдр как среди мальчиков, так и среди девочек.

Таким образом, на показатели конечного роста существенное влияние оказала терапия соматропином как в дозе 0,033 мг/кг/сутки, так и в дозе 0,060 мг/кг/сутки. У детей наблюдаемой когорты применение двойной дозы ГР не оказало значительного влияния на КДР и SDS кдр. Однако, дети, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сутки достигли роста, минимально отличавшегося от роста их биологических родителей. Данные различия у них как в абсолютном, так и в относительном выражении были достоверно меньше, чем у детей, лечившихся соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сутки. (рис. 94, 95).

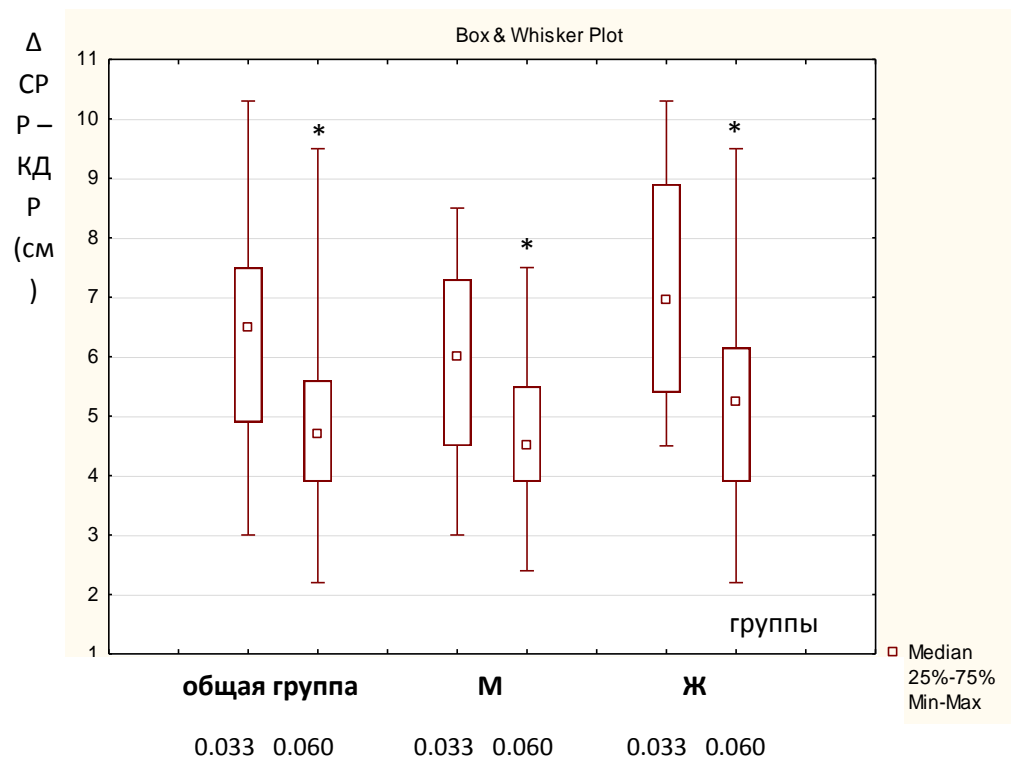


Рисунок 94. Дельта CRR – KDR на фоне терапии ГР дозе 0,033 и 0,060 мг/кг/сутки

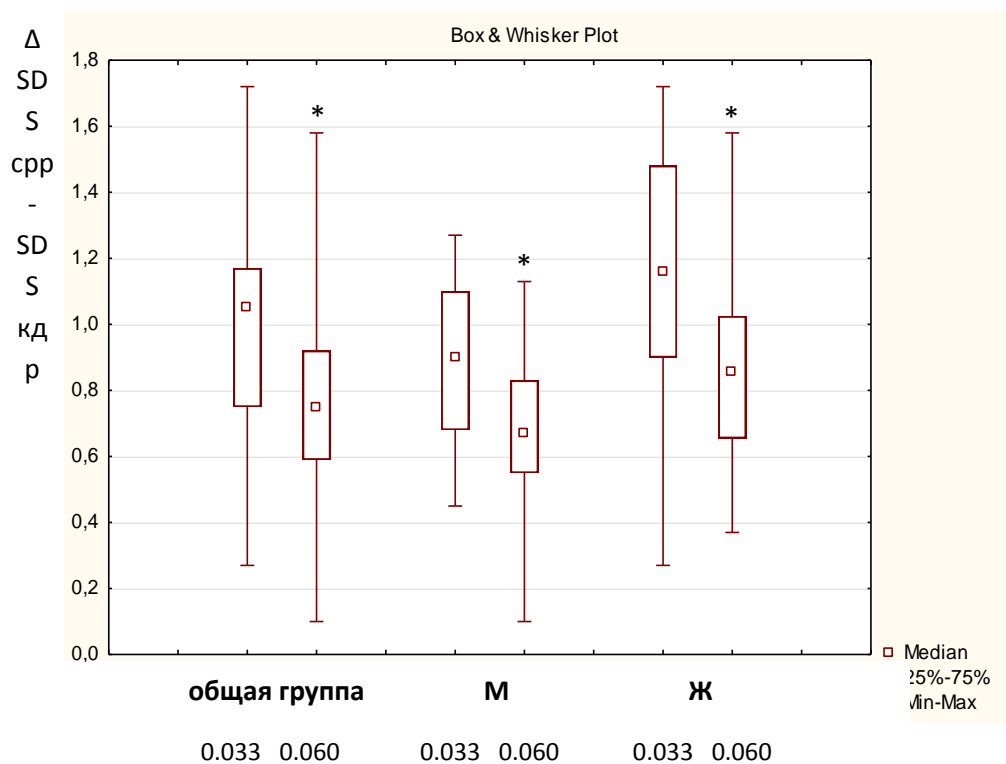


Рисунок 95.

Дельта SDS_CRR – SDS_KDR на фоне терапии ГР в дозе 0,033 и 0,060 мг/кг/сут.

Влияние различных факторов на эффективность терапии гормоном роста при низкорослости обусловленной ЗВУР было оценено в ходе анализа корреляционных взаимосвязей ряда показателей на конечный достигнутый рост (Приложение, табл.39).

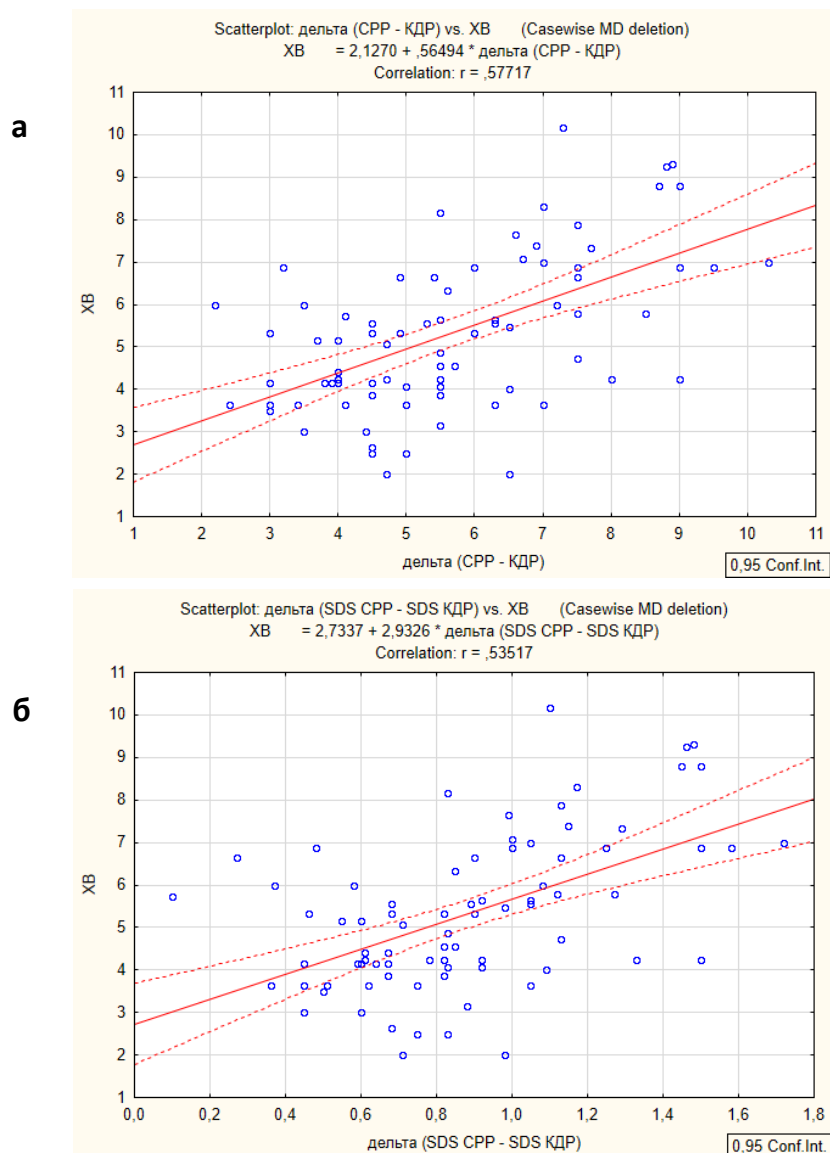


Рисунок 96. Корреляции XB на момент начала терапии соматропином с:
а – Δ CPP-КДР, **б** – Δ SDS сpp-SDS кдр, (общая группа)

Значимая отрицательная корреляция между XB на момент начала терапии соматропином и КДР, а также SDS кдр были выявлены в группе девочек с ССР. Помимо этого, во всех группах детей: общей, у мальчиков и девочек, у детей без и с ССР ожидаемо была выявлена положительная корреляция между XB на момент начала терапии соматропином с Δ CPP-КДР и Δ SDS сpp – SDS кдр (рис. 96 а-б).

Аналогично хронологическому возрасту, в группе девочек с ССР выявлена отрицательная корреляция костного возраста на момент начала терапии соматропином с КДР и SDS кдр. Положительные корреляции костного возраст на момент начала терапии с Δ CPP-КДР и Δ SDS сpp – SDS кдр (рис. 97) обнаружены во всех группах детей.

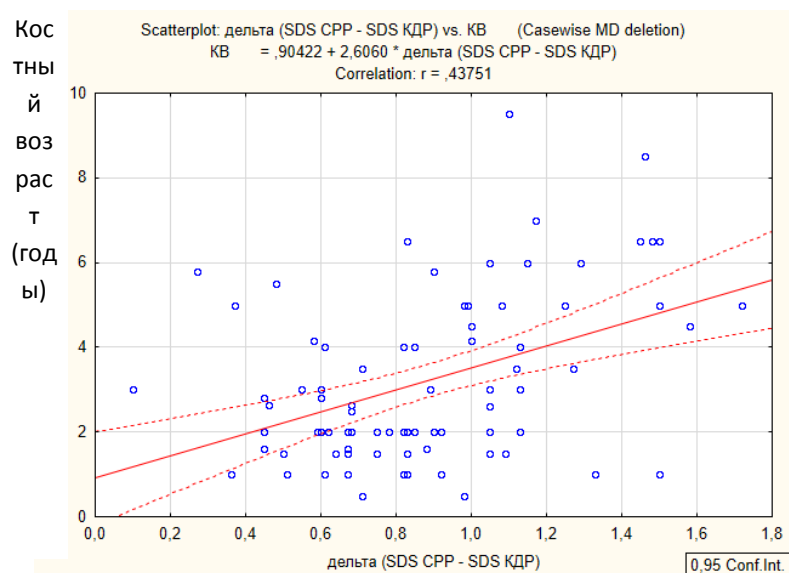


Рисунок 97. Корреляция между костным возрастом на момент начала терапии соматропином и Δ SDS сpp – SDS кдр, общая группа

Взаимосвязь между SDS роста на момент начала терапии и КДР, а также SDS кдр выявлена в группе мальчиков без ССР. Для девочек, а также для детей с ССР достоверной корреляции между данными показателями выявлено не было. Помимо этого обнаружено отсутствие взаимосвязи SDS роста на момент начала терапии с Δ CPP-КДР, а также Δ SDS сpp – SDS кдр. Таким образом, влияние исходного SDS роста на эффективность, представляется сомнительным.

Корреляций между показателями конечного роста и концентрацией ИФР1 на момент начала терапии, а также SDS ИФР1 не выявлено (Приложение, табл.39).

Положительная корреляция между хронологическим возрастом на момент начала пубертата и КДР выявлена в общих группах детей без (рис.98а) и с ССР, а также у мальчиков без ССР. В последней группе также обнаружена положительная корреляция между ХВ на момент начала пубертата и SDS кдр.

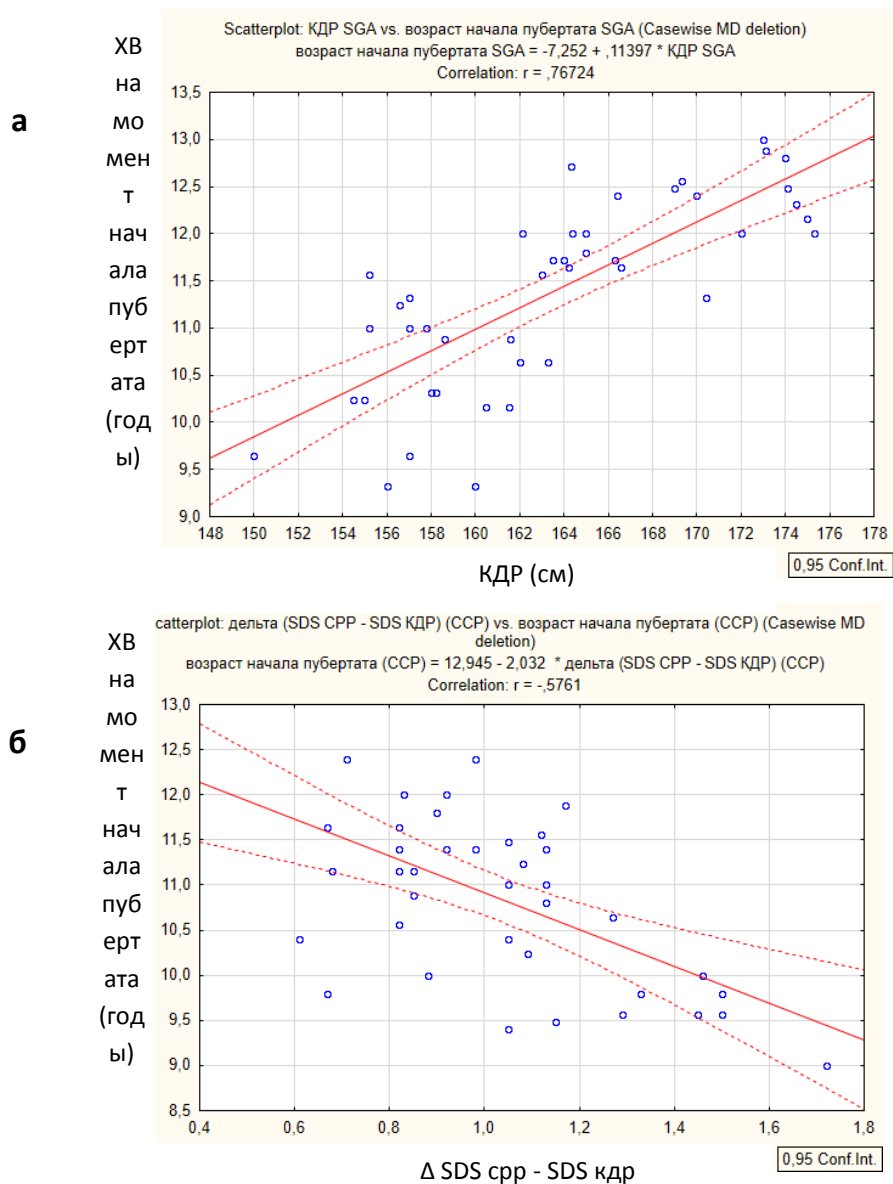


Рисунок 98. Корреляция ХВ на момент начала пубертата с:
 а – КДР, дети без ССР, б – $\Delta \text{SDS cpp} - \text{SDS кдр}$, дети с ССР

Хронологический возраст начала пубертата отрицательно коррелировал с $\Delta \text{CPP} - \text{КДР}$ и $\Delta \text{SDS cpp} - \text{SDS кдр}$ в группе девочек с ССР, общих группах детей без и с ССР (рис.98б), общих группах мальчиков и девочек.

Во всех анализируемых группах детей была выявлена высокая положительная корреляция СРР с КДР (рис.99а) и SDS кдр. Отрицательная корреляция между СРР и $\Delta \text{SDS cpp} - \text{SDS кдр}$ обнаружена в общих группах детей без (рис.99б) и с ССР. Таким образом, чем выше рост биологических родителей, тем выше конечный рост ребенка.

Во всех группах детей (за исключением детей без ССР) была обнаружена положительная корреляция между SDS сpp и КДР, во всех группах - положительная корреляция между SDS сpp и SDS кдр (рис.100). Интересно, что корреляции между SDS сpp и Δ CPP-КДР, а также Δ SDS сpp – SDS кдр выявлено не было.

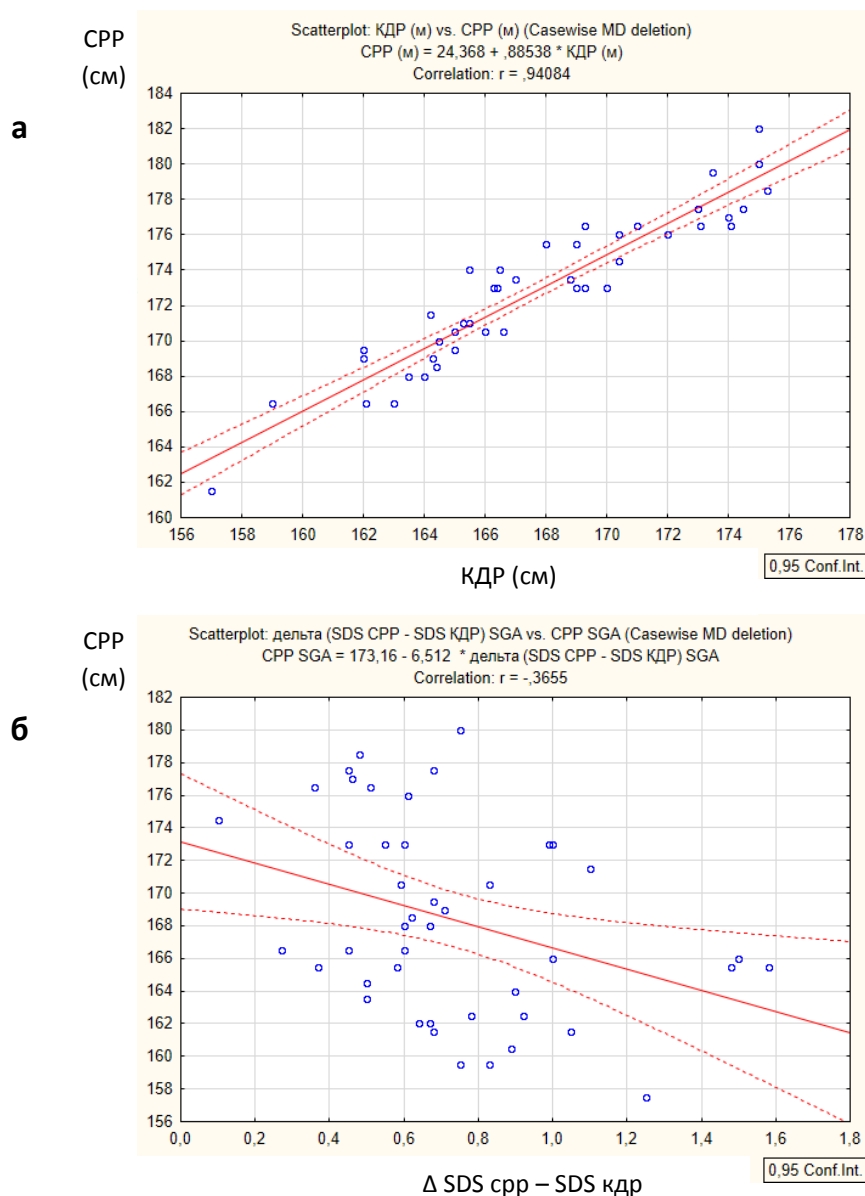


Рисунок 99. **Корреляция средне-родительского роста:**
а – КДР, мальчики, **б** - Δ SDS сpp – SDS кдр, дети без ССР

Положительная корреляция между продолжительностью лечения ГР и КДР выявлена в общих группах детей без и с ССР, общей группе девочек, а также у девочек с ССР. Положительная корреляция между продолжительностью лечения гормоном роста и SDS кдр – в общей группе девочек, общей группе детей с ССР, у девочек с ССР. В значительной степени длительность терапии соматропином

влияла на Δ CPP-КДР и Δ SDS сpp – SDS кдр (рис.101а-б): чем продолжительнее лечение, тем меньше отставание от средне-родительского роста.

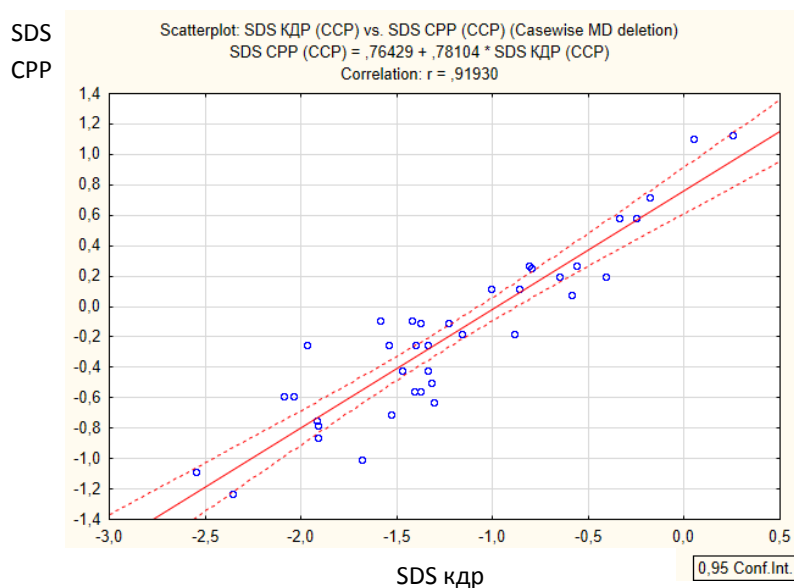


Рисунок 100. Корреляция между SDS средне-родительского роста и SDS конечного достигнутого роста, дети с CCP

В группе девочек без CCP, а также в общей группе детей без CCP обнаружена положительная корреляция дозы гормона роста с КДР, а в общей группе девочек и девочек без CCP – с SDS кдр. Выявлено влияние дозы соматропина на Δ CPP-КДР (рис. 102) и Δ SDS сpp – SDS кдр (Приложение, табл.39).

Помимо описанных выше взаимосвязей, у девочек в общей группе выявлены отрицательные корреляции между SDS МТ при рождении и между Δ CPP-КДР и Δ SDS сpp – SDS кдр. У девочек в общей группе и группе без CCP обнаружены отрицательные корреляции SDS длины тела при рождении с Δ CPP-КДР и с Δ SDS сpp – SDS кдр. Иными словами, чем большее отставание в массе и длине тела имеет девочка при рождении, тем больше ее КДР будет отличаться от средне-родительского. Поскольку у мальчиков подобных зависимостей не выявлено, данное утверждение, вероятно, требует подтверждения на большей когорте детей.

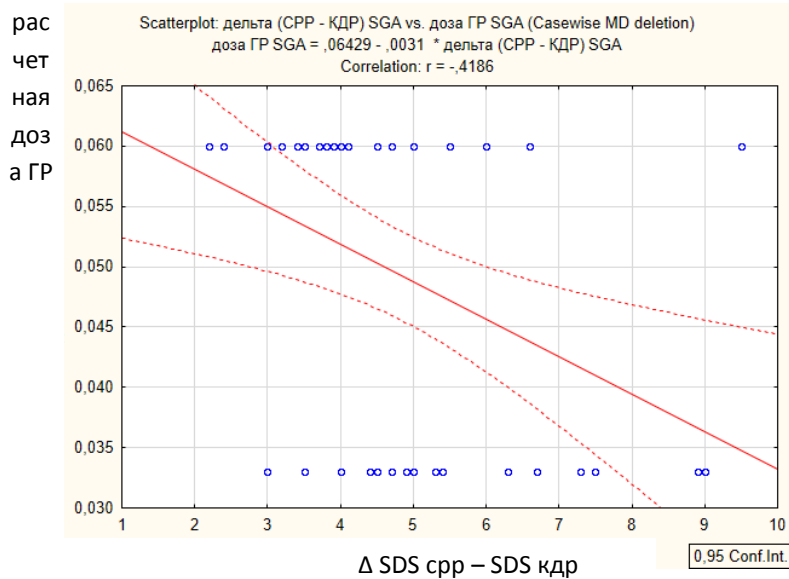
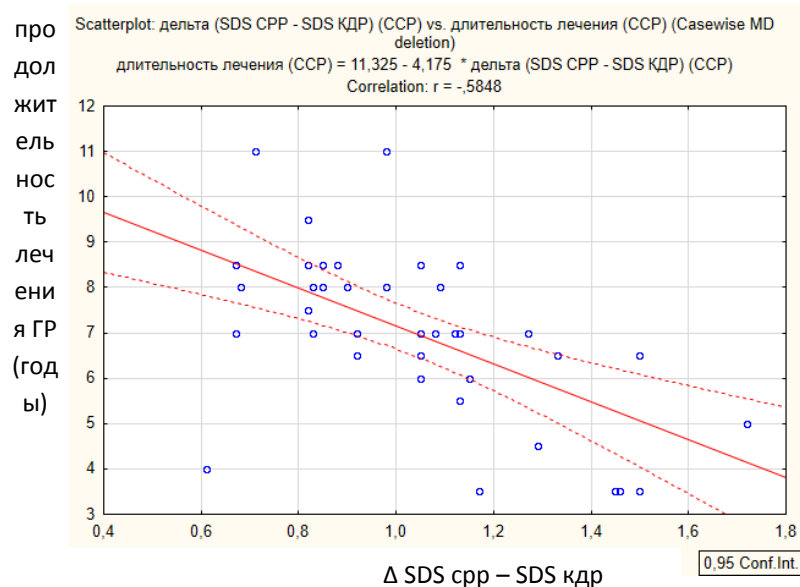
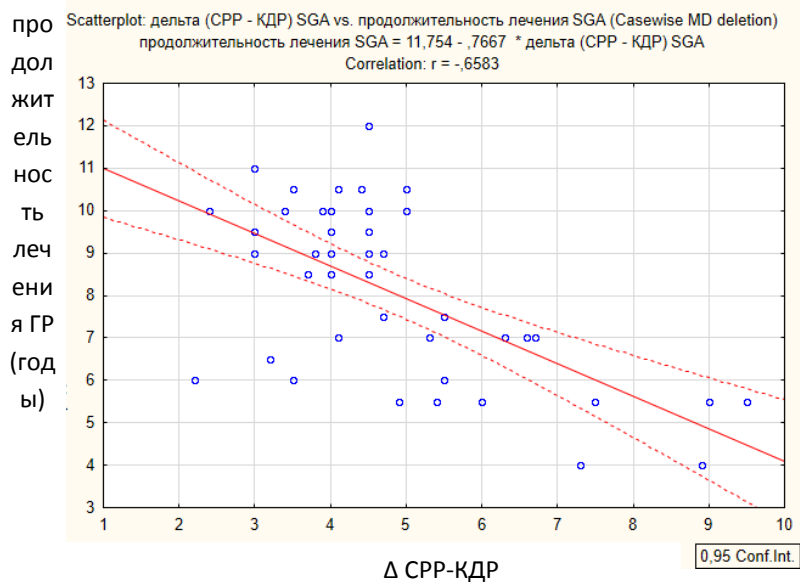


Рисунок 101.
Корреляция продолжительности лечения ГР с:
 а - Δ CPP-КДР, дети без ССР;
 б - Δ SDS сpp-SDS кдр, дети с ССР

Рисунок 102. **Корреляция между дозой ГР и Δ CPP-КДР, дети без ССР**

Сравнительный анализ конечного роста детей с ЗВУР и соматотропной недостаточностью, длительно получавших терапию гормоном роста

Выше описанный сравнительный анализ конечного роста детей с ЗВУР, длительно непрерывно получавших и не получавших терапию ГР, убедительно продемонстрировал эффективность ростостимулирующей терапии соматропином данной когорты детей, при условии ее раннего начала. В рамках всесторонней оценки эффективности терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР, был проведен сравнительный анализ конечного роста данных детей с конечным ростом пациентов с соматотропной недостаточностью. Как известно, наибольшая эффективность лечения соматропином наблюдается у детей с ДГР. По этой причине именно эта группа была выбрана в качестве контрольной. В нее вошли дети (N = 163, 117 мальчиков/46 девочек) с «классическим» ДГР (выраженное отставание в росте: SDS роста < -2,0, максимальная стимулированная концентрация СТГ на стимуляционных пробах < 7,0 нг/мл, низкий уровень ИФР1). У 74 детей (45,40%, 60 мальчиков/14 девочек) на момент начала исследования имелся изолированный СТГ-дефицит, у остальных он сочетался с другими тропными недостаточностями. Все отобранные в группу контроля имели высокую приверженность к лечению, длительно и непрерывно получали ее с момента постановки диагноза, были компенсированы по имеющимся тропным недостаточностям. Расчетная доза соматропина соответствовала 0,033 мг/кг сутки.

Группы были сопоставимы по средне-родительскому росту, SDS CPP (за исключением женских групп: SDS CPP девочек с ДГР оказался ниже, чем девочек с ЗВУР). Хронологический возраст на момент начала терапии в общей группе детей с ДГР был несколько выше, чем в общей группе с ЗВУР, тогда как гендерные группы по ХВ достоверных различий не имели. На момент начала терапии группы не различались по костному возрасту, но имели значительные различия по степени отставания в росте: пациенты с ДГР были значительно ниже, чем дети с ЗВУР (Приложение, **табл. 43**). Длительность терапии также оказалась различной.

Конечный достигнутый на фоне лечения соматропином рост оказался выше в группе с ДГР (общей и мужской). Стоит отметить, что КДР женщин с ДГР также был несколько выше, однако различия степени достоверности не достигли. Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении SDS кдр (рис. 103).

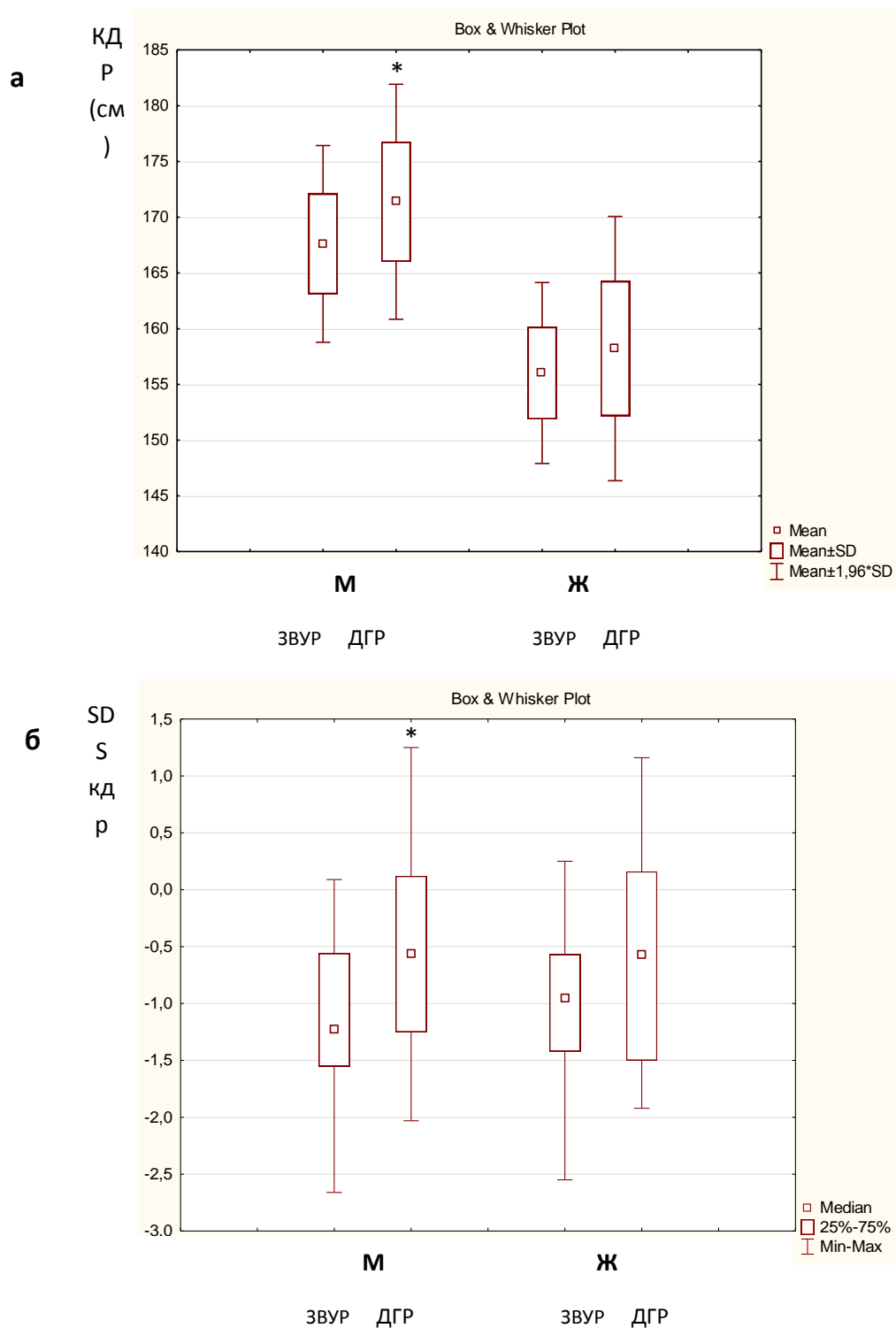


Рисунок 103. КДР (а) и SDS кдр (б) у детей с ЗВУР и ДГР

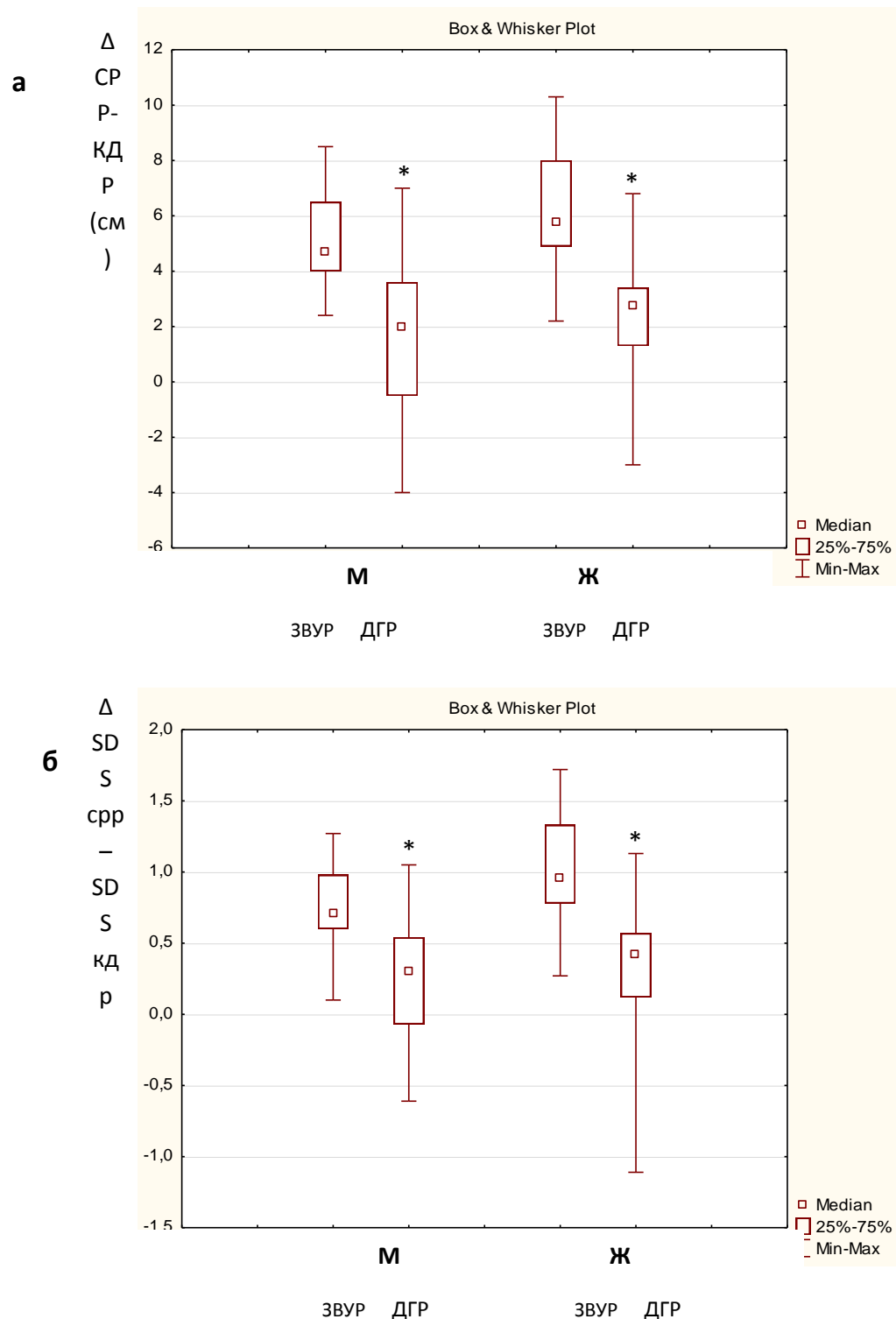


Рисунок 104. Δ CPP - КДР (а) и Δ SDS сpp – SDS кдр (б) у детей с ЗВУР и ДГР

Наиболее объективными критериями оценки эффективности являются различия (Δ) между CPP и КДР, а также SDS сpp и SDS кдр. По этим показателям результаты терапии ГР детей с ДГР оказались лучше, чем детей с ЗВУР, между группами имелись высоко достоверные различия (Приложение, табл.42, рис. 104а-б).

Интересным является факт, что в группе с ДГР, количество детей, чей конечный рост превысил СРР составило 39 человек (23,93%; у 33 мальчиков (28,21%), и 6 девочек (13,04%)). Подобных наблюдений среди детей с ЗВУР не оказалось.

Таким образом, эффективность терапии соматропином у детей с ЗВУР по сравнению с детьми с ДГР значительно ниже, несмотря на то, что 45 детей (53,57%) с ЗВУР получали высокие дозы ГР (0,060 мг/кг/сутки). Вместе с тем, при условии раннего начала лечения и высокой комплаентности пациентов различия в показателях конечного роста оказываются небольшими.

7.3 Терапия гормоном роста и пубертат

Анализ влияния терапии соматропином на половое развитие низкорослых детей с ЗВУР проведен на группе детей, достигших конечного роста (N = 84, 46 мальчиков/38 девочек; 45 без ССР, 39 с ССР). Группу контроля составили низкорослые дети с ЗВУР, не получавшие терапию соматропином (N = 113, 64 мальчика/49 девочек; 54 без ССР/59 с ССР), половое развитие которых описано в главе 3.

ХВ
(годы)

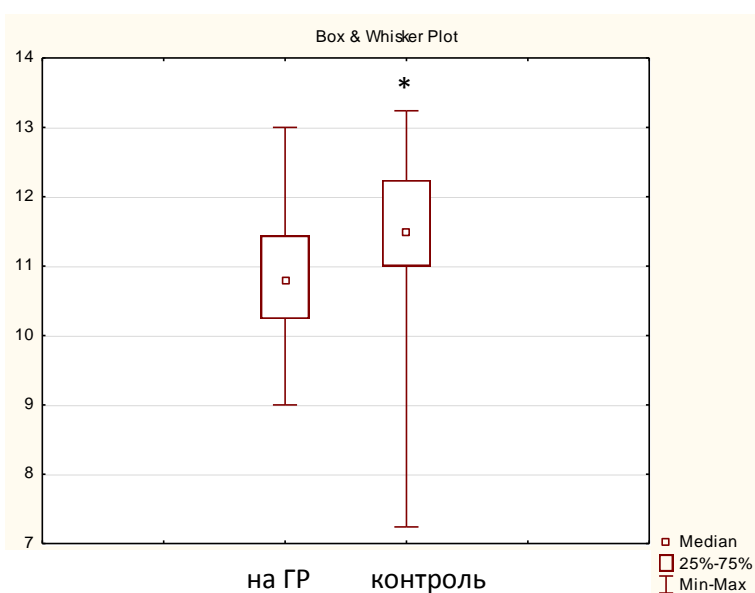


Рисунок 105. Хронологический возраст на момент начала полового развития у детей получавших и не получавших терапию соматропином.

Как и в общей популяции здоровых детей, на фоне лечения ГР, девочки вступали в период полового развития раньше, чем мальчики. Так, ХВ на момент вступления в пубертат у девочек и мальчиков составил $10,25 \pm 0,77$ лет и $11,29 \pm 0,67$ лет, соответственно, $p = 0,000000$. Аналогичные гендерные различия выявлены в группе без ССР и с ССР (Приложение, **табл. 39**).

На фоне терапии соматропином отмечалась ситуация, аналогичная наблюдаемой у детей без лечения гормоном роста: дети с ССР вступали в период полового развития несколько раньше, чем дети без ССР, однако достоверные различия хронологического возраста на момент вступления в пубертат были выявлены только между группами мальчиков без и с ССР, получавших терапию в дозе $0,033$ мг/кг/сут: $12,09 \pm 0,73$ лет и $11,35 \pm 0,74$ лет, соответственно, $p = 0,041160$, что вероятно, объясняется немногочисленностью анализируемых групп.

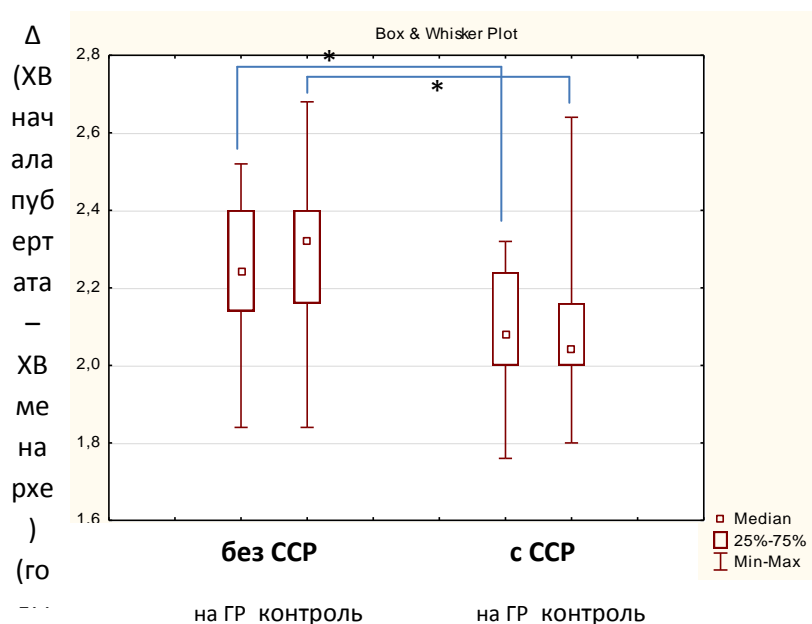


Рисунок 106. Дельта (ХВ начала пубертата - ХВ менархе) у девочек без и с ССР, получавших и не получавших ГР

Хронологический возраст на момент менархе у девочек с ССР, получавших ГР, оказался несколько меньше, чем в соответствующей группе девочек без ССР, однако достоверности различий выявлено не было (Приложение, **табл. 43**), в тоже время выявлены значимые различия временного интервала от начала пубертата

до наступления менархе между девочками без и с ССР, у последних он был меньше: $2,22 \pm 0,20$ лет и $2,08 \pm 0,17$ лет, соответственно, $p = 0,028632$ (рис. 106).

Анализ полового развития детей, получавших терапию ГР показал, что ХВ на момент вступления в пубертат детей без ССР оказался меньше, чем в соответствующих контрольных группах как среди мальчиков: $11,48 \pm 0,74$ лет и $12,02 \pm 0,67$ лет, соответственно, $p = 0,005900$, так и среди девочек: $10,33 \pm 0,67$ лет и $11,59 \pm 0,83$ лет, соответственно, $p = 0,000003$. ХВ наступления менархе на фоне лечения соматропином у девочек без ССР был меньше, чем в контрольной группе: $12,50 \pm 0,70$ лет и $13,91 \pm 0,72$ лет, соответственно, $p = 0,000000$ (рис. 107; Приложение, табл. 43).

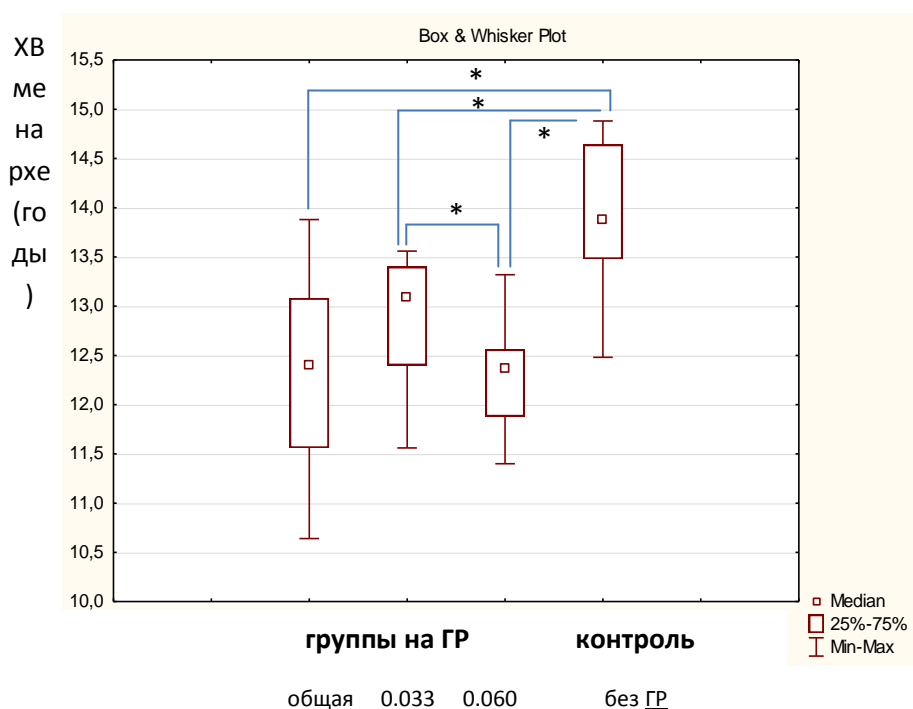


Рисунок 107. Хронологический возраст наступления менархе у девочек без ССР, получающих и не получающих терапию соматропином

Достоверных различий по ХВ на момент вступления в пубертат и наступления менархе (девочки) в группах детей с ССР, получавших и не получавших соматропин выявлено не было (Приложение, табл.43).

Различий в продолжительности периода от начала пубертата до наступления менархе между девочками, получавшими и не получавшими терапию соматропином как в группе без ССР, так и в группе с ССР выявлено не было (Приложение, табл.43).

Выявлены достоверные различия в ХВ на момент вступления в пубертат среди девочек без ССР, получавших терапию соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сутки и 0,060 мг/кг/сутки: $10,64 \pm 0,69$ лет и $10,02 \pm 0,50$ лет, соответственно, $p = 0,033129$ (рис. 108), а также достоверные различия в ХВ на момент менархе: $12,84 \pm 0,66$ лет и $12,15 \pm 0,58$ лет, соответственно, $p = 0,022750$. Среди мальчиков без ССР, получавших терапию соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сутки и 0,060 мг/кг/сутки также были выявлены различия в ХВ на момент вступления в пубертат: $12,09 \pm 0,73$ лет и $11,17 \pm 0,56$ лет, соответственно, $p = 0,002426$ (рис. 108). Различий показателей полового развития между дозовыми группами среди детей с ССР выявлено не было.

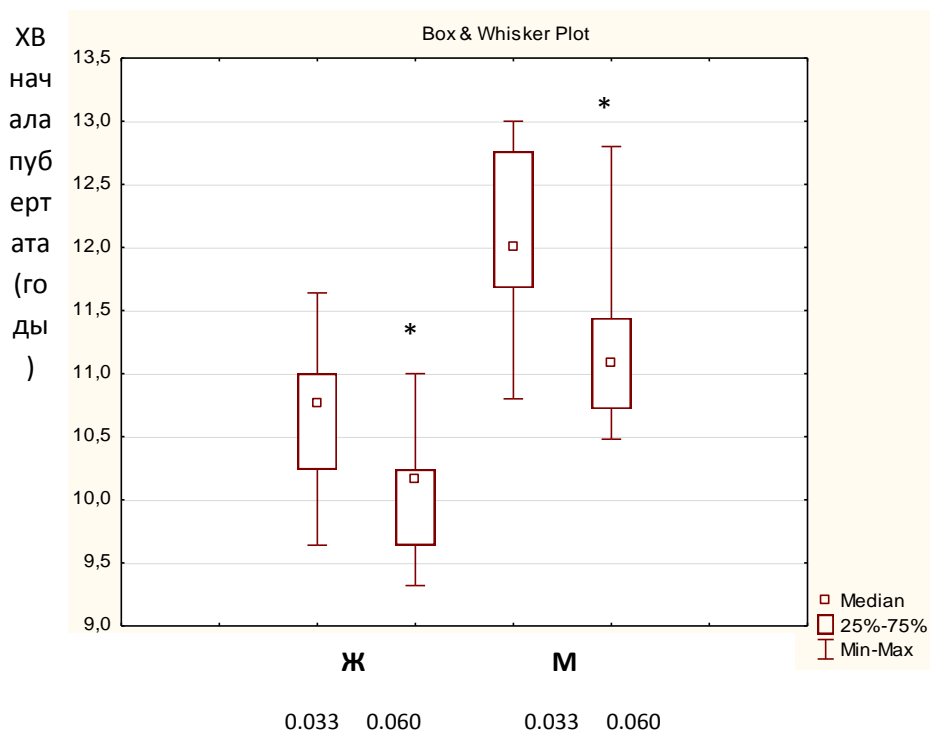


Рисунок 108. Хронологический возраст на момент начала полового развития у девочек и мальчиков без ССР, получавших разные дозы соматропина

Таким образом, на фоне ростостимулирующей терапии гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР наблюдается более раннее начало полового развития, у

девочек – более раннее наступление менархе по сравнению с контролем, не получавшим лечение. Чем выше применяемая доза гормона роста, тем раньше начинается пубертат. Подобные различия в большей степени наблюдаются у детей без ССР, достигая в этих группах статистической достоверности. Ускоряя начало пубертата у данной когорты детей, терапия гормоном роста не влияет на продолжительность полового развития, что подтверждается отсутствием различий во временном интервале между началом пубертата и наступлением менархе у девочек.

На ранних этапах применения ГР при ЗВУР, представлялось, что поскольку дети остаются низкорослыми вследствие отсутствия ускорения роста в первые годы жизни, для нормализации роста им достаточно искусственного моделирования ростового скачка при помощи кратковременного применения соматропина. В дальнейшем, после нормализации показателей роста, по причине отсутствия у таких детей классического СТГ-дефицита, возможна отмена терапии и поддержание ими нормальных темпов роста самостоятельно. В ряде клинических исследованиях действительно было продемонстрировано, что кратковременная терапия соматропином у низкорослых детей с ЗВУР способна приводить к значительному ускорению линейного роста [36, 76, 93, 134, 354, 364], без лечения улучшения ростовых показателей не наблюдается.

Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных исследований, продемонстрировавших увеличение скорости роста, уменьшение отставания в росте и увеличение массы тела в течение 2-3 лет применения соматропина [76, 364, 186, 294-296, 342]. После отмены терапии ГР, мы выявили снижение темпов роста и нарастание отставания в росте, что привело к убеждению в необходимости длительного непрерывного применения соматропина у детей с ЗВУР. Снижение темпов роста и ухудшение потенциального успеха терапии, вызванное прерыванием лечения ГР до достижения конечного роста, продемонстрировано и в работах зарубежных коллег [135, 186, 283, 365].

Как и в некоторых предыдущих исследованиях [288, 291, 365], в нашей работе убедительно продемонстрирована эффективность ростостимулирующей терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР: при условии ее раннего начала, длительного непрерывного применения, она способна значительно улучшить конечный рост детей с ЗВУР, при этом эффективны как доза 0,033, так и 0,060 мг/кг/сутки. По сравнению с нелеченым контролем, терапия соматропином у детей с ЗВУР значительно, в среднем с 16 до 6 см, уменьшает отставание от роста их биологических родителей,

При лечении низкорослости, обусловленной ЗВУР, во многих исследованиях был выявлен дозозависимый ростовой эффект соматропина [76, 93, 134, 170, 186, 292, 317, 354, 364]. Схожий результат получен и в нашей работе: дети, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сутки достигли конечного роста, минимально отличавшегося от роста их биологических родителей, при этом максимально дозозависимый эффект наблюдался в первые годы терапии. Данный эффект наблюдался и другими исследователями, которые, отмечая роль дозирования соматропина в качестве важнейшего предиктора эффективности лечения, при длительном применении подтвердили постепенное снижение дозозависимого эффекта ГР [233, 260, 275].

В нашей работе доказана важность раннего начала терапии ГР: эффективность длительного лечения соматропином в отношении конечного роста у детей с ЗВУР отрицательно коррелирует с хронологическим и костным возрастом на момент начала лечения. Это особенно актуально, в свете полученных нами данных о более раннем начале полового развития у детей, получающих терапию ГР. Схожие данные были получены в некоторых других зарубежных исследованиях [171-172, 288].

Имеются свидетельства, что ростовой ответ на ГР у низкорослых детей с ЗВУР ассоциирован с исходным уровнем ИФР1 [78, 371]. Другими авторами связь исходных концентраций СТГ, ИФР1 и ИФРСБЗ с эффективностью лечения ГР не выявлена [220]. В нашей работе выявлено отсутствие влияния на величину конечного роста таких показателей, как ИФР1, SDS ИФР1, базальный,

максимальный стимулированный и средний уровни СТГ на стимуляционной пробе.

В доступной литературе имеются лишь единичные работы, касающиеся сравнения ростового эффекта терапии ГР у детей с ЗВУР с и без синдрома Сильвера-Рассела. В одном из них получены данные об отсутствии различий в ростовом ответе между такими детьми [40]. Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что эффективность терапии ГР у детей с ССР ниже, чем у детей без ССР: Δ СРР-КДР и Δ SDS срр - SDS кдр у них достоверно больше. Данный факт, вероятно, можно объяснить более ранним наступлением полового развития, более ранним закрытием зон роста и, соответственно, несколько меньшей продолжительностью терапии гормоном роста у детей с ССР. Схожая картина выявлена и в отношении девочек.

Влияние терапии ГР на половое развитие низкорослых детей с ЗВУР является крайне важным и обсуждаемым. Некоторыми авторами продемонстрировано отсутствие достоверных различий во времени начала и длительности пубертата между детьми получающими и не получающими ГР, а также между группами, получающими разные дозы ГР [57, 80, 223, 282, 365].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о более раннем на фоне терапии ГР начале полового развития, у девочек – более раннем наступлении менархе по сравнению с нелеченым контролем, при этом чем выше применяемая доза гормона роста, тем раньше начало пубертата. Подобные различия в большей степени наблюдаются у детей без ССР. Ускоряя начало пубертата у данной когорты детей, терапия гормоном роста не влияет на его продолжительность.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

Длительная непрерывная терапия гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР значительно увеличивает по сравнению с нелеченым контролем абсолютные значения

КДР и SDS кдр, как у девочек, так и у мальчиков, у детей имеющих и не имеющих синдром Сильвера-Рассела.

По сравнению с нелеченым контролем, терапия соматропином значительно уменьшает отставание конечного роста от роста их биологических родителей, выраженное как в абсолютных: в среднем с 16 до 6 см, так и в относительных значениях: в среднем с 2,54 до 0,94 SD.

У женщин абсолютные значения КДР на фоне терапии ГР оказались ожидаемо меньше, чем у мужчин, что, как и в общей популяции, обусловлено более ранним началом полового развития и более ранним закрытием зон роста, однако гендерных различий в SDS кдр обнаружено не было. Тем не менее, Δ CPP-КДР оказалась значимо больше у женщин без ССР, а Δ SDS сpp - SDS кдр - достоверно больше у женщин как без, так и с ССР. Иными словами, конечный достигнутый на фоне терапии рост мальчиков достоверно меньше отличался от среднего роста их биологических родителей по сравнению с девочками. Данный факт свидетельствует о несколько большей эффективности терапии соматропином у мальчиков по сравнению с девочками.

Эффективность терапии гормоном роста у детей с ССР ниже, чем у детей без ССР: Δ CPP-КДР и Δ SDS сpp - SDS кдр у них достоверно больше. Данный факт, вероятно, можно объяснить более ранним наступлением полового развития, более ранним закрытием зон роста и, соответственно, несколько меньшей продолжительностью терапии гормоном роста у детей с ССР.

Длительная ростостимулирующая терапия соматропином значительно увеличивает конечный рост как при применении дозы 0,033 мг/кг/сутки, так и дозы 0,060 мг/кг/сутки. При этом имеется дозозависимый эффект терапии соматропином на показатели конечного роста: дети, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сутки достигли роста, минимально отличавшегося от роста их биологических родителей, эти различия как в абсолютном, так и в относительном выражении у них были достоверно меньше, чем у детей, лечившихся соматропином в дозе 0,033

мг/кг/сут. Вместе с тем, необходимо признать, что двойная разница в дозе ГР не приводит к столь же значительным различиям в показателях конечного роста.

Эффект длительной терапии соматропином на конечный рост низкорослых детей с ЗВУР отрицательно коррелирует с хронологическим и костным возрастом на момент начала лечения, хронологическим возрастом на момент начала пубертата и положительно – с ростом биологических родителей, продолжительностью лечения и дозой гормона роста. На величину конечного роста не влияют такие показатели, как ИФР1 и SDS ИФР1 на момент начала терапии, базальный, максимальный и средний уровень СТГ на стимуляционной пробе. Помимо этого, нельзя однозначно утверждать, влияют ли на конечный рост показатели массы и длины тела при рождении, поскольку в работе получены лишь слабые отрицательные корреляции и только среди лиц женского пола.

Глава VIII

Гормонально-метаболические изменения на фоне длительной росто­стимулирующей терапии гормоном роста. Оценка безопасности

С целью оценки безопасности проводимой росто­стимулирующей терапии соматропином низкорослости, обусловленной ЗВУР, на протяжении всего лечения проводился мониторинг гормонального статуса, основных показателей углеводного и липидного обмена.

Анализ гормонально-метаболических изменений на фоне длительной росто­стимулирующей терапии гормоном роста был проведен в группе 59 низкорослых детей с ЗВУР, в течение 7 лет получавших терапию ГР и регулярно наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». В данную группу детей вошли 33 ребенка без ССР (19 мальчиков/14 девочек) и 26 детей с ССР (15 мальчиков/11 девочек), 26 детей получали лечение в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сутки, 33 ребенка – в дозе 0,060 мг/кг/сутки (Приложение, **табл.44**).

Группа контроля состояла из 67 детей, регулярно наблюдавшихся в в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», но не получавших лечение ГР. Контрольная группа состояла из 32 детей без ССР (17 мальчиков/15 девочек) и 35 детей с ССР (16 мальчиков/19 девочек).

Гормонально-метаболические показатели как в лечебных группах, так и в контрольной группе оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев, в последующем – каждые 6 месяцев.

8.1 Гормональный статус на фоне росто­стимулирующей терапии

8.1.1. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, -адреналовой систем, их ста­бильность на фоне росто­стимулирующей терапии

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, -адреналовой систем были оценены концентрации ТТГ, свободного Т4 (свТ4) и кортизола сыворотки.

ТТГ. Исходно концентрация ТТГ в дозовой группе 0,060 оказалась несколько выше, чем в группе 0,030. Достоверных различий между дозовыми группами и контрольной группой по уровню ТТГ не было. Исходно, хронический аутоиммунный тиреоидит имелся у 5 детей (в контрольной группе: 2 ребенка, из них 1 – в стадии субклинического гипотиреоза нуждался в заместительной терапии тироксином; в группе 0,033: 1 ребенок, стадия эутиреоза; группа 0,060: 2 ребенка, из них 1 – в стадии субклинического гипотиреоза нуждался в заместительной терапии тироксином).

При последующем наблюдении на визитах 3 месяца – 1.5 года и 7 лет концентрация ТТГ в контрольной группе оказалась ниже, чем в группе 0,060, а на визитах 4, 5-6.5 лет – выше, чем в группе 0,033. При этом аналогично исходным, периодически фиксировались различия в уровне ТТГ между дозовыми группами (Приложение, **табл.44**). Данный факт объяснялся наличием в группе 0,060 ребенка (мальчик без ССР) с быстро прогрессирующим ХАИТ (атрофическая форма), периодически нуждавшемся в повышении заместительной дозы левотироксина. Максимальный подъем ТТГ до 28.5 мЕд/л у данного ребенка зафиксирован через 3 года после начала наблюдения, что потребовало увеличения дозы левотироксина до 75 мкг/сутки. За время наблюдения у двух детей (по одному ребенку в группе 0,033 и контроле) был выявлен ХАИТ, у двоих детей (по одному ребенку в группе 0,060 и контроле) зафиксирован переход из стадии эутиреоза в субклинический гипотиреоз, что потребовало присоединения заместительной терапии левотироксином).

При длительном наблюдении в динамике во всех группах была выявлена тенденция к постепенному снижению уровней ТТГ по сравнению с исходными значениями.

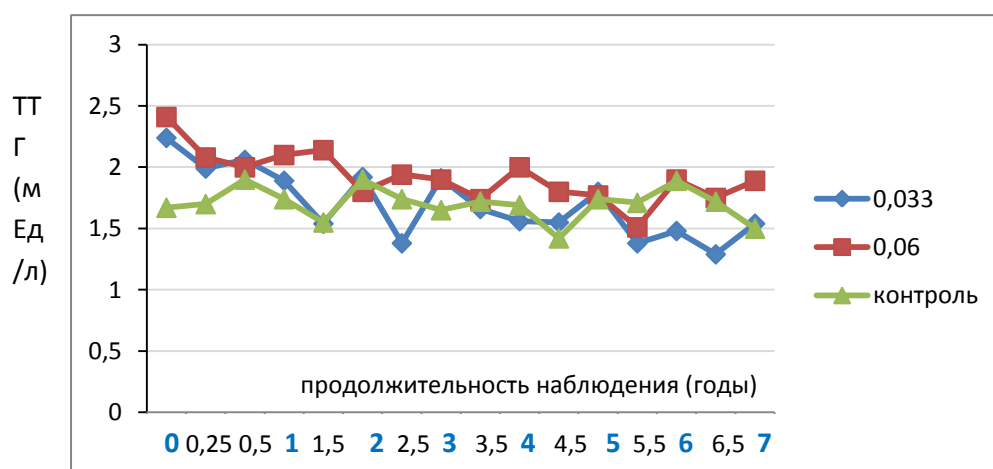


Рисунок 108. Динамика ТТГ (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР

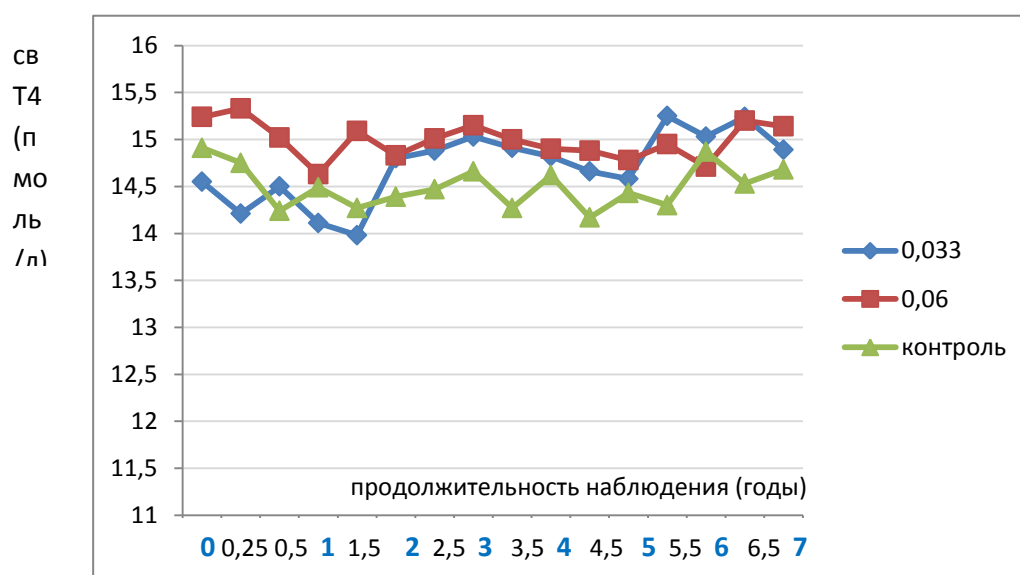


Рисунок 109. Динамика свТ4 (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР

Свободный Т4. Исходно анализируемые группы детей по концентрации свТ4 не различались. За все время наблюдения только дважды (через 6 месяцев и через 5,5 лет) были зафиксированы различия в концентрации свТ4 между дозовыми группами и контролем и дважды (через 3 месяца и 1,5 года) наблюдались различия между дозовыми группами. За 7 лет наблюдения концентрации свТ4 у

всех наблюдаемых детей оставались в пределах референсных значений, различия по сравнению с исходными единожды отмечены в контрольной группе через 4,5 года наблюдения (Приложение, **табл.43**).

Длительное наблюдение за низкорослыми детьми с ЗВУР показало отсутствие принципиальных различий в уровне ТТГ, свТ4 (**рис. 109**), а также заболеваемости ХАИТ между получающими и не получающими терапию гормоном роста.

В литературе имеются данные об исходно (до начала терапии соматропином) несколько повышенных значениях ТТГ у детей с ЗВУР, которые, однако, находились в пределах референсных значений. На фоне терапии ГР достоверных изменений концентраций ТТГ зарубежными исследователями получено не было, в то же время они отметили на фоне применения соматропина снижение уровня свТ4, однако изменения были настолько малы, что были расценены как не имеющие клинического значения и не требующие дальнейшего наблюдения [198].

Полученные нами данные согласуются с данными зарубежных коллег.

Кортизол (утро). По уровню кортизола на момент начала наблюдения группы не имели различий. За время наблюдения различия между дозовыми группами и контролем имели эпизодический характер, поскольку отмечены лишь несколько раз: через 2.5, 3.5 и 4.5 года. Аналогичный эпизодический характер имели различия в уровне кортизола и между дозовыми группами: за все время наблюдения они были зарегистрированы несколько раз: через 6 месяцев, 2.5 и 6.5 лет наблюдения. При динамическом наблюдении в дозовых группах не выявлено различий уровня кортизола по сравнению с исходными значениями, в группе контроля такие различия носили непостоянный характер (Приложение, **табл.44**).

Результаты наблюдения за уровнем кортизола свидетельствуют об отсутствии влияния лечения соматропином на концентрацию кортизола. Как в контрольной группе, так и в дозовых группах уровень кортизола оставался стабильно нормальным на протяжении всего времени наблюдения (**рис. 110**).

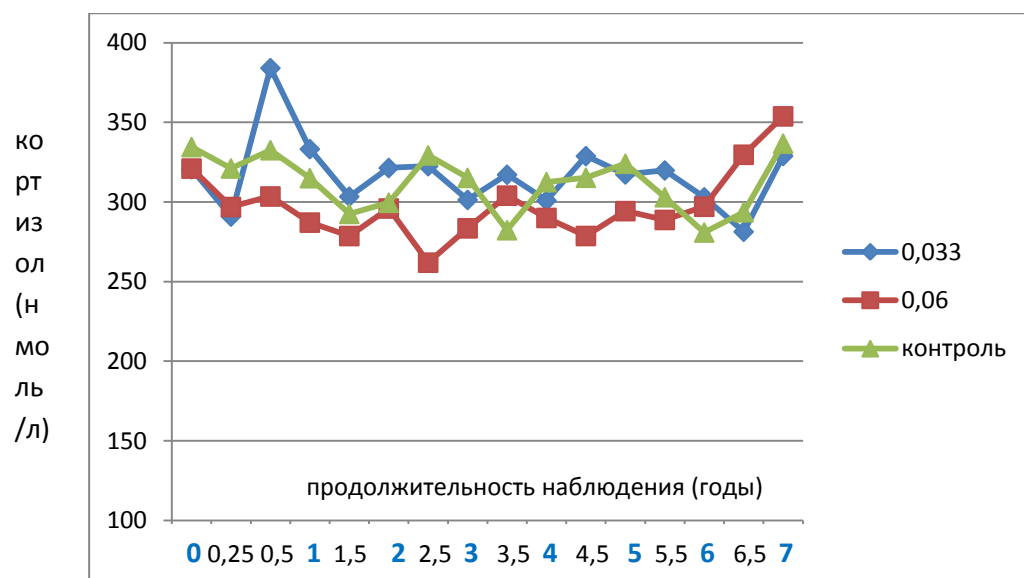


Рисунок 110. **Динамика кортизола (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР**

8.1.2. Динамика ИФР1 и пролактина на фоне ростостимулирующей терапии гормоном роста

ИФР1 и SDS ИФР1. На момент начала наблюдения различий в уровне ИФР1 и SDS ИФР1 между группами не имелось. Через 3 месяца терапии соматропином, в обеих дозовых группах наблюдалось значительное увеличение концентрации ИФР1, значений SDS ИФР1 по сравнению с исходными значениями и достоверная разница данных показателей по сравнению с контрольной группой. Данные высоко-достоверные различия сохранялись на протяжении всего времени наблюдения. По мере взросления детей в контрольной группе наблюдалось спонтанное увеличение концентрации ИФР1 и уровня SDS ИФР1, однако степень их увеличения была несравнимо меньшей, чем в дозовых группах (**рис. 111, 112**).

Начиная с 3 месяца терапии наблюдались различия в уровне SDS ИФР1 между дозовыми группами (Приложение, **табл.44**). В группе 0,060 доля детей, у которых SDS ИФР1 превышал 2SD колебалась от 33.3 до 54.5%, тогда как в группе 0,033 она была значительно меньше и составляла 11.5 - 30.8%. В контрольной группе доля таких детей на всем протяжении наблюдения составляла 0% (**рис. 113**).

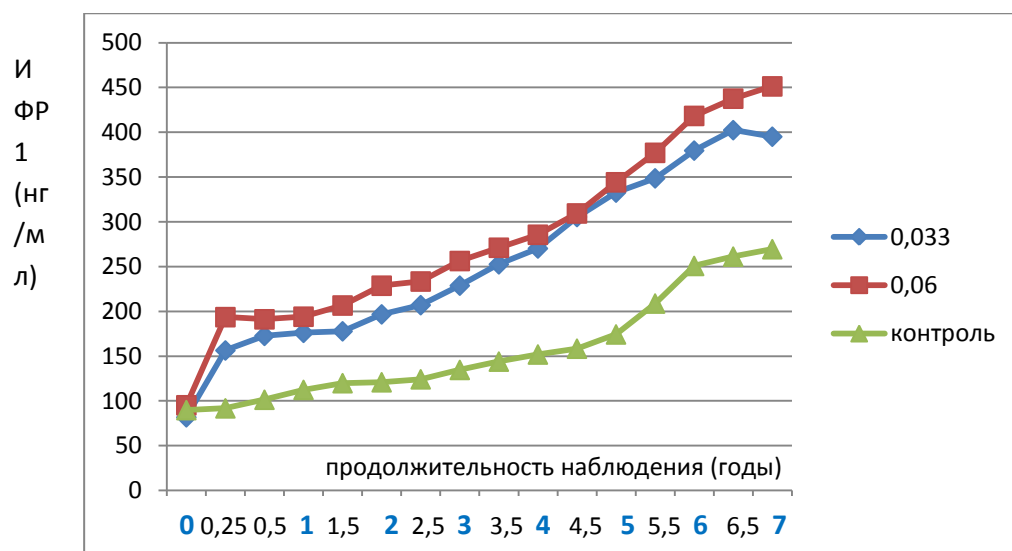


Рисунок 111. Динамика ИФР1 (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР

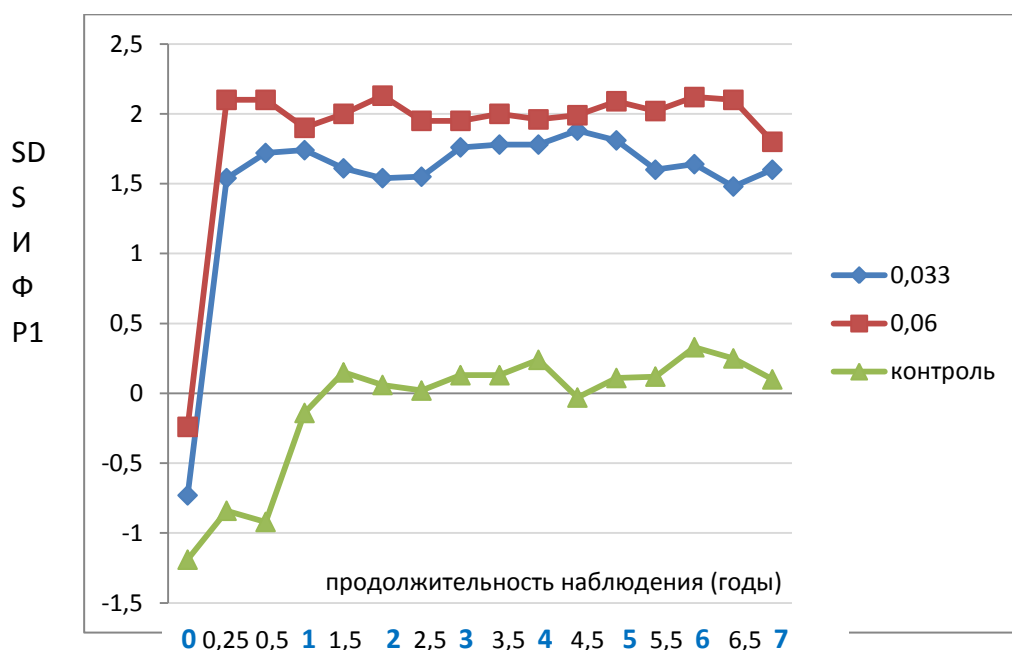


Рисунок 112. Динамика SDS ИФР1 (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР

У низкорослых детей с ЗВУР уровни ИФР1 на фоне терапии ГР, как и при других формах низкорослости, значительно повышаются [78, 260, 292] эффект носит дозозависимых характер.

В нашем исследовании получены результаты, согласующиеся с данными предыдущих исследований: терапия ГР низкорослых детей с ЗВУР сопровождается значительным дозозависимым повышением концентрации ИФР1 по сравнению с

нелеченым контролем, что обеспечивает ускоренные темпы роста. В обеих дозовых группах у части детей наблюдается чрезмерное (более +2SD) повышение концентрации ИФР1, в группе, получавшей большую дозу ГР доля таких детей, была значительно выше. В связи с этим, из соображений безопасности, применение расчетной дозы 0,033 мг/кг/сутки представляется предпочтительным.

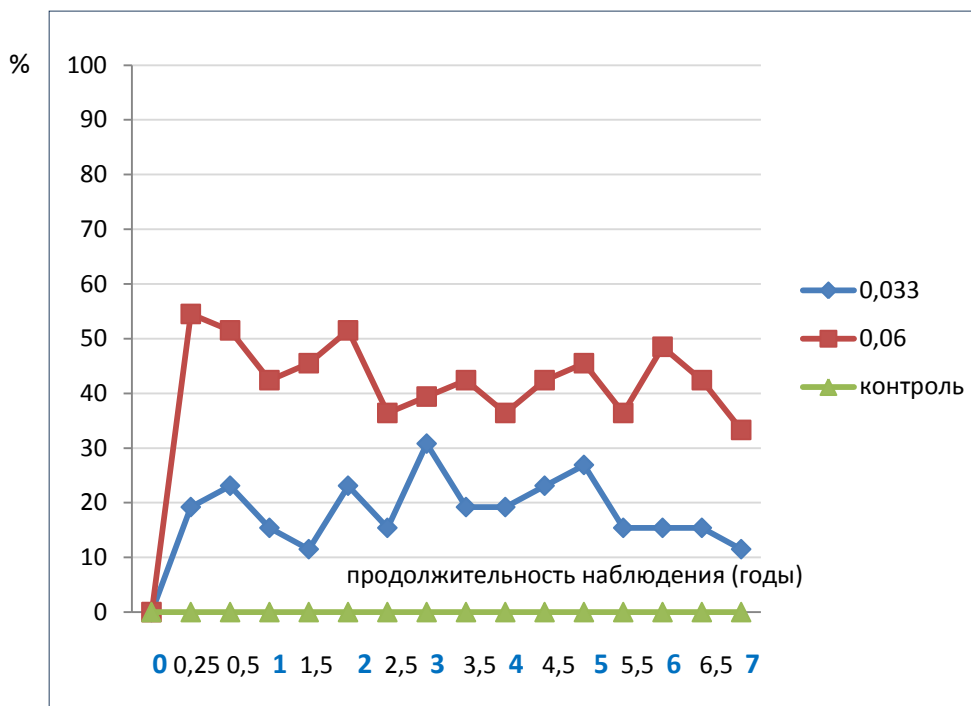


Рисунок 113. Доля детей, SDS ИФР1 которых превышал +2SD (медиана)

Пролактин. Исходно анализируемые группы детей по уровню пролактина различий не имели. Отсутствие различий по данному показателю между дозовыми группами и с контрольной группой сохранялось на протяжении всего времени наблюдения. Вместе с тем, по мере взросления детей, наблюдалось увеличение концентраций пролактина во всех анализируемых группах. За время наблюдения имелись несколько случаев превышения концентрации пролактина выше референсных значений (максимально до 678 мЕд/мл), однако стойкого повышения концентрации пролактина не наблюдалось ни у одного ребенка. Вероятнее всего, данные эпизодические повышения уровня пролактина имели стрессорный характер (рис. 114).

Сохранение стабильной концентрации пролактина на всем протяжении наблюдения свидетельствует об отсутствии влияния терапии ГР на данный показатель.

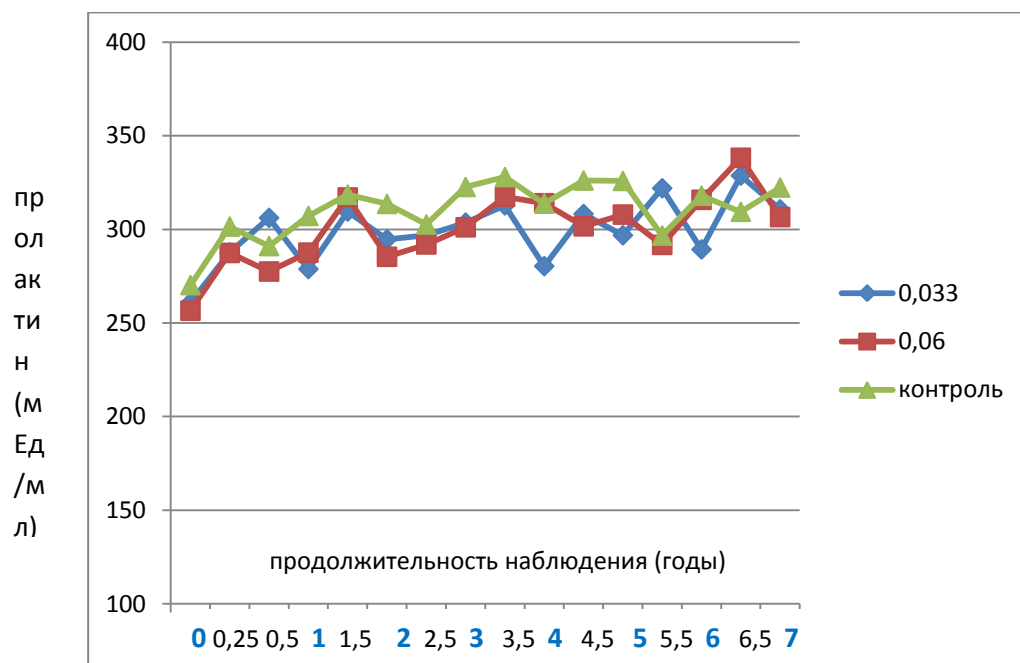


Рисунок 114. Динамика концентрации пролактина (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР

8.2 Состояние углеводного обмена, его стабильность на фоне терапии гормоном роста

Для оценки состояния углеводного обмена у низкорослых детей с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР, был проведен мониторинг уровней глюкозы и инсулина натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и оценена динамика индексов инсулинорезистентности: HOMA-IR, Саго и QUICKI в течении 7 лет - на всем протяжении наблюдения. Исходно концентрации глюкозы и инсулина натощак, а также уровни HbA1c не имели различий в анализируемых группах (Приложение, табл. 46).

Глюкоза натощак. На протяжении всего наблюдения концентрации глюкозы натощак у всех детей, как получавших, так и не получавших терапию ГР, оставались

стабильными и находились в пределах референсных значений. Ни у одного ребенка развития сахарного диабета не наблюдалось.

Сравнение уровней глюкозы натощак в дозовых группах по сравнению с контролем продемонстрировало отсутствие различий в подавляющем большинстве случаев. За 7 лет наблюдения выявлены лишь единичные эпизодические различия в концентрации глюкозы между детьми получавшими и не получавшими ГР. Так, в группе 0,033 концентрация глюкозы оказалась выше, чем в контрольной группе дважды: на визитах 1 год и 7 лет. У детей, получавших терапию соматропином в дозе 0,060 мг/кг/сутки концентрация глюкозы, начиная с 3-х месячного визита была несколько выше, чем в контрольной группе, однако эти различия достигли статуса достоверности лишь на визитах 3 мес. и 5.5 лет. За все время наблюдения дважды были зафиксированы различия в концентрации глюкозы между детьми, получавшими соматропин в разных дозах, при этом на визите 1 год уровень глюкозы натощак оказался выше в группе 0,033, на визите 4.5 года – в группе 0.060.

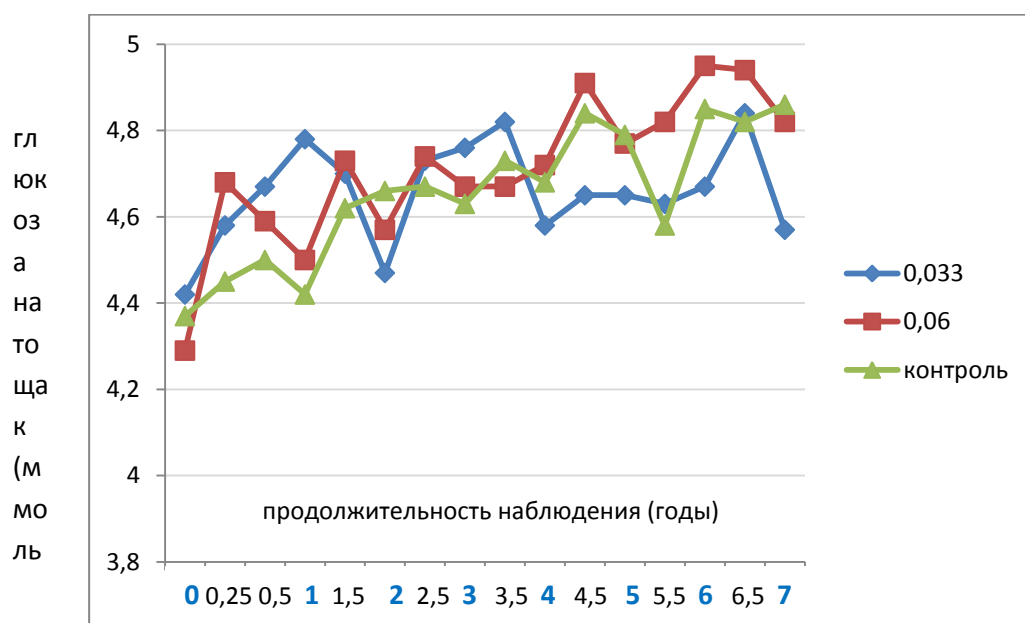


Рисунок 115. Динамика концентрации глюкозы натощак (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР

Со временем, по мере взросления, как в дозовых группах, так и в контрольной, наблюдалась тенденция к повышению концентраций глюкозы натощак при том, что они стабильно оставались в пределах референсных значений (рис. 115).

Данный факт, вероятно связан с тем, что в младшем возрасте на фоне низкой массы тела некоторые дети имели низкие значения глюкозы натощак при отсутствии признаков гипогликемии.

Таким образом, на всем протяжении лечения ГР концентрации глюкозы натощак у низкорослых детей с ЗВУР оставались стабильно в пределах нормальных значений и существенно не отличались от контрольных.

Иммунореактивный инсулин натощак. Через 3 месяца после начала терапии ГР в обеих дозовых группах наблюдалось значительное повышение концентраций инсулина натощак. Высоко-достоверные различия в уровне инсулина между дозовыми группами и контролем сохранялось в течение всего времени лечения. В обеих дозовых группах концентрации инсулина натощак были значительно выше исходных. По мере взросления детей в контрольной группе также наблюдалось спонтанное увеличение концентрации инсулина натощак, однако степень увеличения была несравнимо меньшей, чем в дозовых группах (рис. 116).

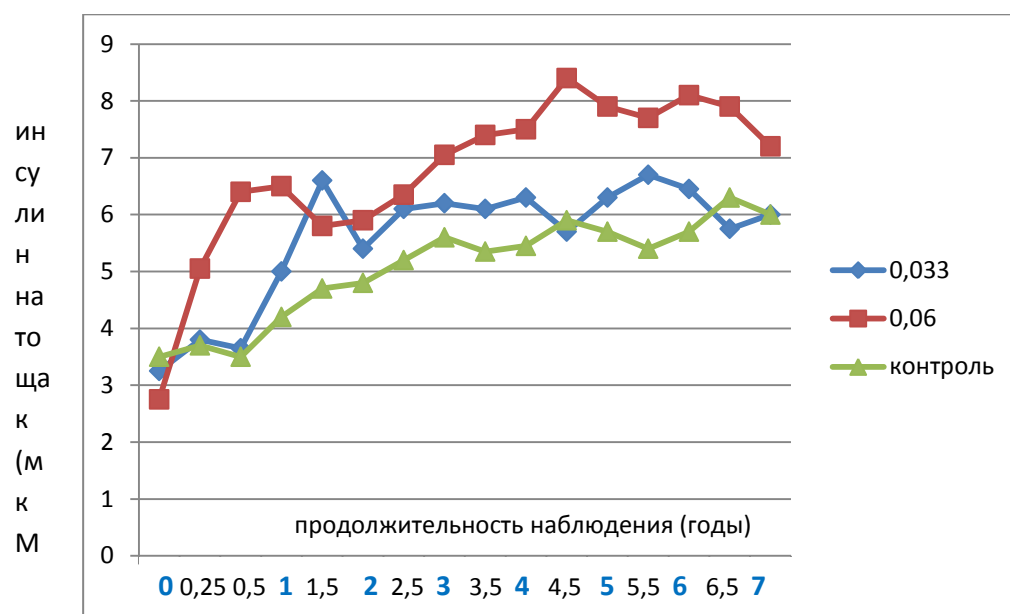


Рисунок 116. Динамика концентрации инсулина натощак (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР

Концентрации инсулина натощак в группе 0,060 были выше, чем в группе 0,033, данные различия достигли статуса достоверности на визитах 4.5 – 6.5 лет.

Таким образом, на фоне терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР наблюдается значительное повышение уровня инсулина натощак по сравнению с контрольной группой, данное повышение имеет дозозависимый характер.

HbA1c. Аналогично инсулину натощак, повышение уровня HbA1c по сравнению с контролем в группе 0,060 наблюдалось на всем протяжении лечения, начиная 3-го месяца после начала терапии, в группе 0,033 – с 6-го месяца до 1.5 лет, а также на визитах 4.5 и 6.5 лет. Через 2 года после начала наблюдения и всё последующее время в контрольной группе наблюдалось спонтанное увеличение уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями, однако степень его увеличения была значительно меньшей по сравнению с дозовыми группами (рис. 117).

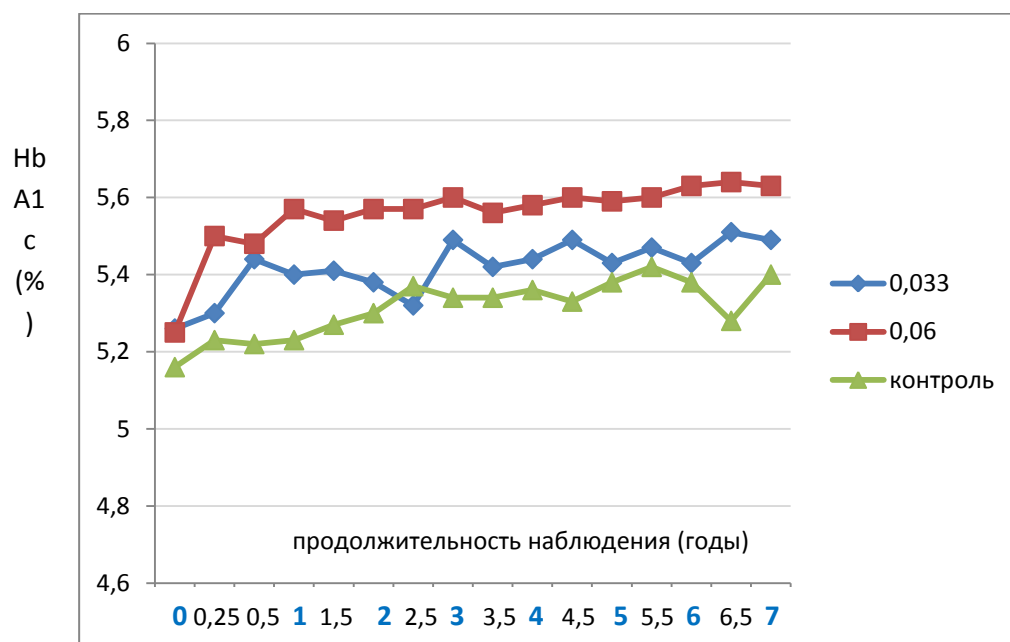


Рисунок 117. Динамика HbA1c (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР

В большинстве случаев уровни HbA1c в группе 0,060 были достоверно выше (Приложение, табл.46). Результаты длительного мониторинга продемонстрировали, что на фоне терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР наблюдается значительное повышение HbA1c по сравнению с контрольной группой, данное повышение имеет дозозависимый характер.

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. Повышение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR наблюдалось в обеих дозовых группах через 3 месяца после начала терапии ГР (Приложение, **табл.47**). Данная ситуация сохранялась на протяжении всего времени лечения. Спонтанное повышение НОМА-IR по мере взросления детей наблюдалось и в контрольной группе, однако степень данного повышения у детей, получавших лечение соматропином оказалась значительно выше (**рис. 118**).

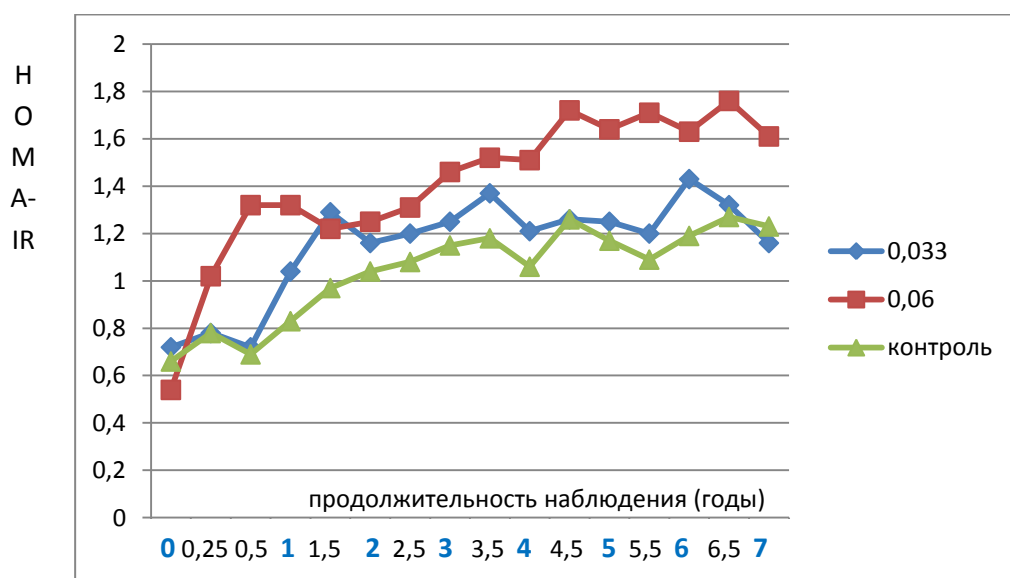


Рисунок 118. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

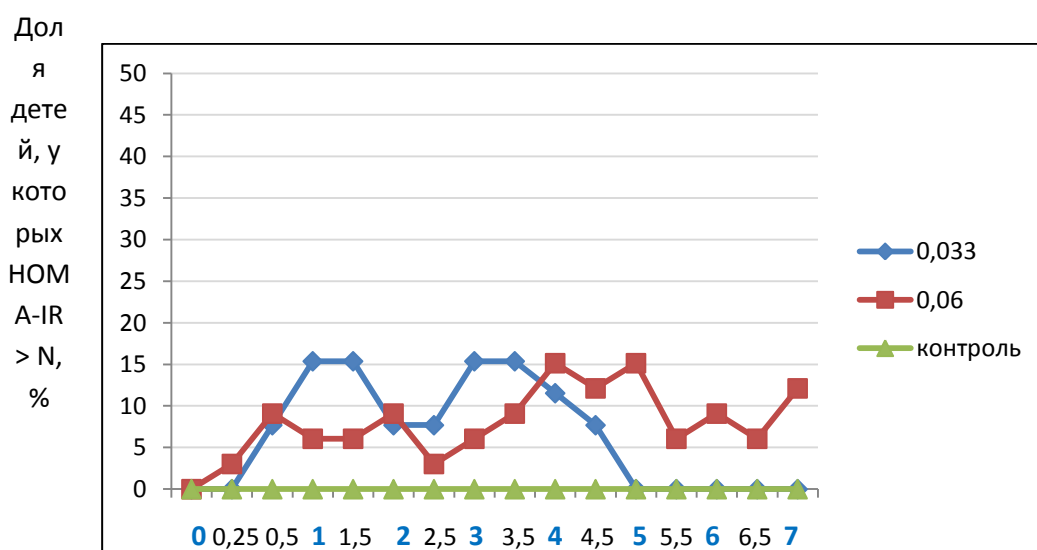


Рисунок 119. Доля детей, получавших и не получавших ГР, у которых индекс НОМА-IR превысил нормальное значение

На всем протяжении лечения уровень НОМА-IR был несколько выше в группе 0,060 по сравнению с группой 0,033, данные различия приобрели статус достоверности после 5 лет наблюдения. В группе 0,033 доля детей, у которых данный индекс превысил референсное значение на фоне терапии соматропином повышался от 0 до 15,38% максимально (N = от 0 до 4), в группе 0,060 – от 3,03 до 15,15% (N = от 1 до 5), при этом в контрольной группе таких детей выявлено не было (рис. 119).

Индекс инсулинорезистентности Саго. Контрольная группа исходно отличалась от дозовых групп, имея более низкий индекс Саго (Приложение, табл.47). В процессе взросления детей, в контрольной группе наблюдалось постепенное снижение данного индекса. В дозовых группах отмечалась аналогичная ситуация, однако снижение индекса Саго у детей, получающих терапию гормоном роста было более значительным, особенно в группе 0,060 (рис. 120).

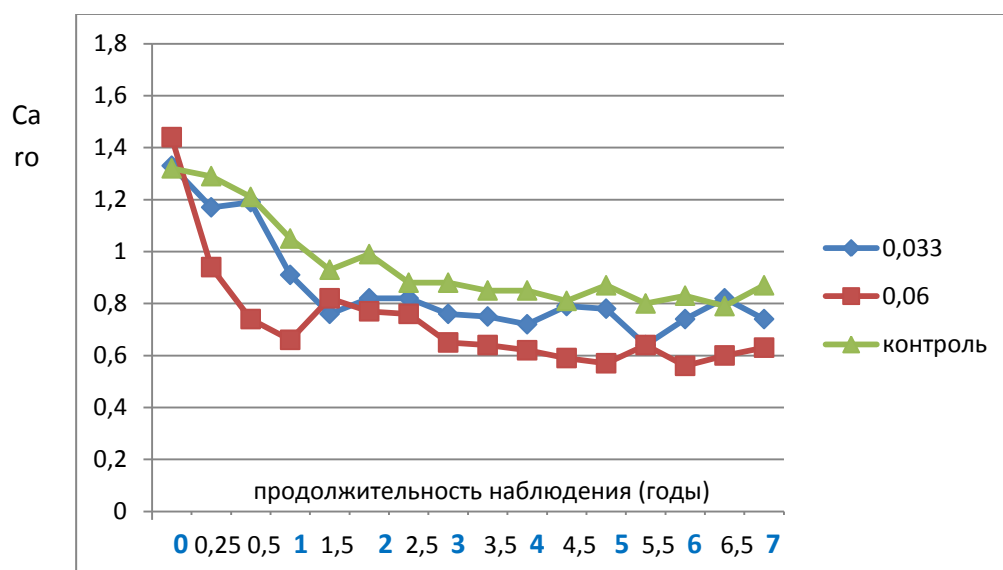


Рисунок 120. Индекс инсулинорезистентности Саго (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

Уже через 3 месяца после начала лечения соматропином в группе 0,033 индекс Саго сравнялся, а в группе 0,060 оказался ниже, чем в контроле. При дальнейшем наблюдении индекс Саго в дозовых группах оставался достоверно ниже, чем в

контроле. В половине случаев между дозовыми группами имели место различия по данному индексу (Приложение, **табл.47**).

Аналогично индексу HOMA-IR, в группе 0,033 доля детей, у которых индекс Саго оказался ниже референсного значения на фоне терапии ГР повышалась от 0 до 15,38% максимально (N = от 0 до 4), в группе 0,060 – от 3,03 до 15,15% (N = от 1 до 5), при этом в контрольной группе таких детей выявлено не было (**рис. 121**).

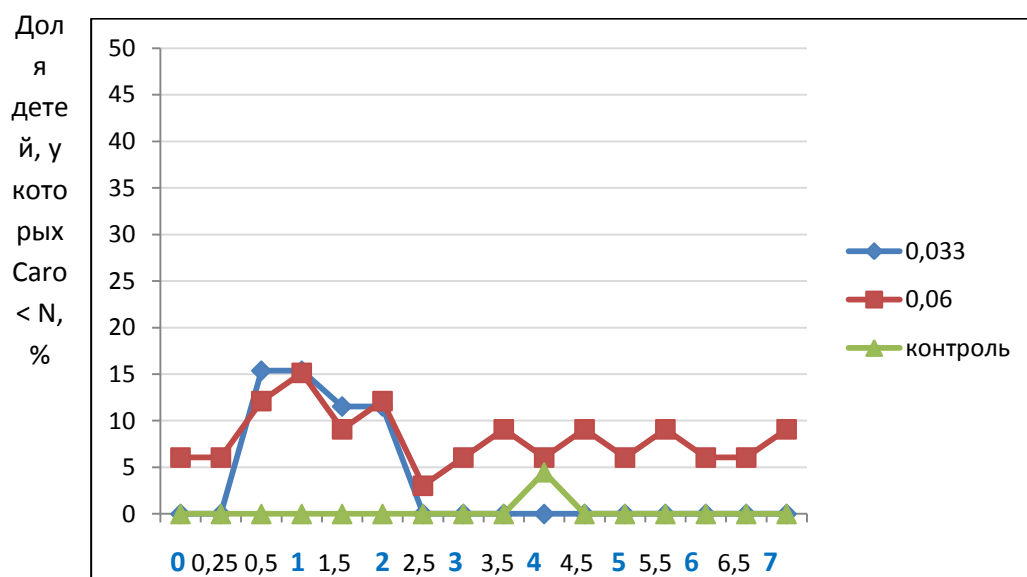


Рисунок 121. **Доля детей, получавших и не получавших ГР, у которых индекс Саго ниже нормального значения**

Индекс инсулинорезистентности QUICKI. Исходно по индексу QUICKI контрольная группа имела отличие от группы 0,060, в последней он был выше. Аналогично с индексом Саго, в процессе взросления детей, в контрольной группе наблюдалось постепенное снижение и индекса QUICKI. В дозовых группах отмечалась аналогичная ситуация, однако снижение индекса QUICKI у детей, получавших терапию ГР было более значительным, через 3 месяца после начала лечения соматропином индекс QUICKI оказался ниже, чем в контроле (**рис. 122**). По сравнению с другими индексами, индекс QUICKI оказался менее чувствительным, достоверные различия между дозовыми группами были зарегистрированы только на нескольких визитах: 4,5, 5, 6,5 и 7 лет (Приложение, **табл.47**).

В отношении индекса QUICKI, наблюдалась схожая с другими индексами картина: в группах, получавших терапию ГР, их было больше, чем в контрольной: так, в группе 0,033 доля детей, у которых индекс QUICKI оказался ниже референсного значения повышалась от 0 до 15,38% (N = от 0 до 7), в группе 0,060 – от 3,03 до 15,15% (N = от 2 до 14), при этом в контрольной группе доля таких детей не превышала 4,48% (трех человек) (рис. 123).

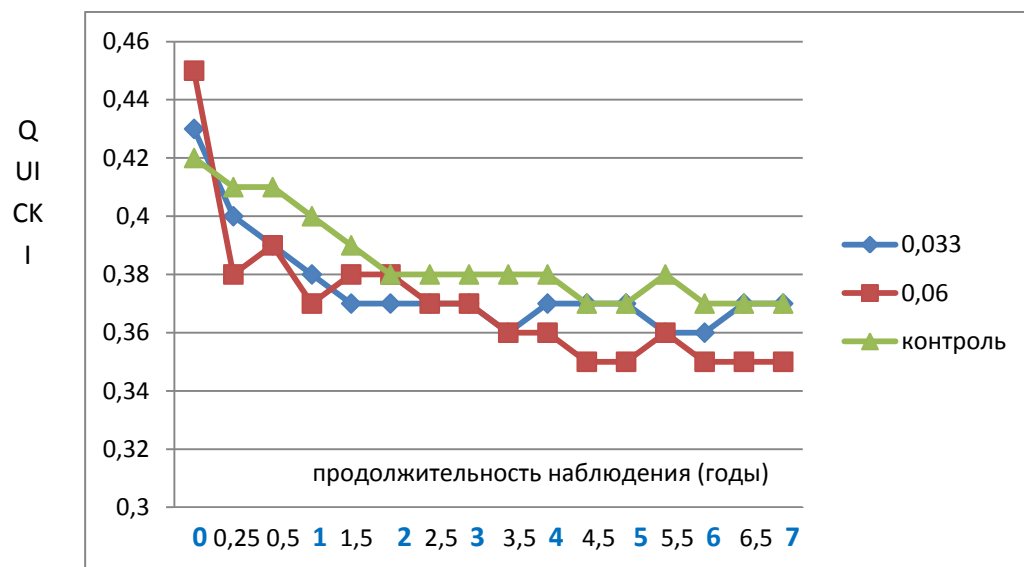


Рисунок 122. Индекс инсулинорезистентности QUICKI (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

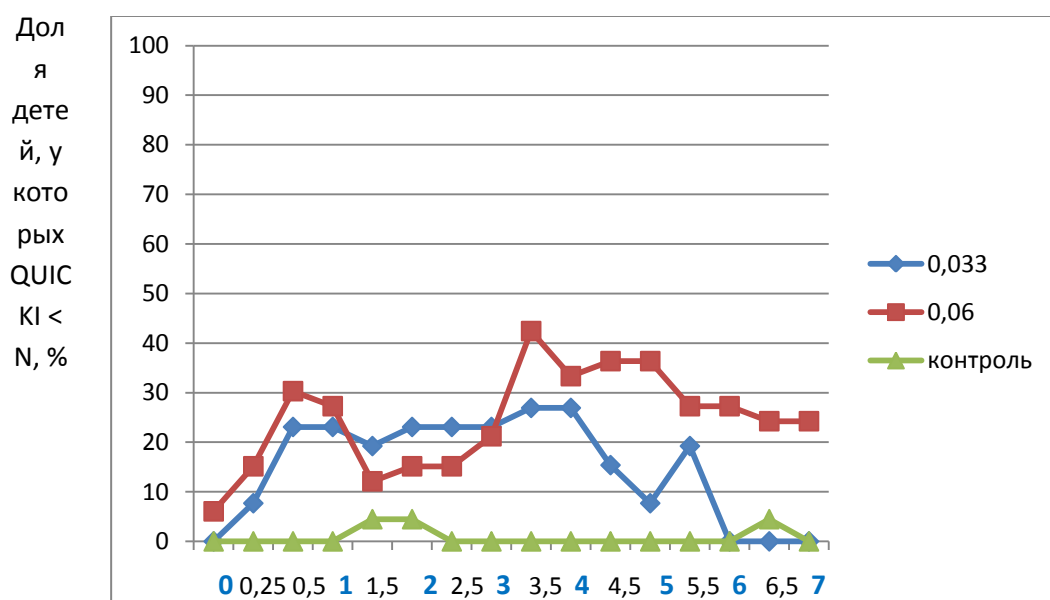


Рисунок 123. Доля детей, получавших и не получавших ГР, у которых индекс QUICKI ниже нормального значения

Таким образом, можно заключить, что на фоне терапии ГР низкорослых детей с ЗВУР:

- случаев развития сахарного диабета не наблюдалось,
- концентрация глюкозы натощак стабильно сохранялась в пределах нормальных значений, не отличаясь между дозовыми группами и контролем,
- HbA1c оставался в пределах нормальных значений, хотя наблюдалось дозозависимое повышение его уровня у детей, получающих соматропин по сравнению с нелеченым контролем,
- наблюдалось дозозависимое значительное повышение концентрации иммунореактивного инсулина, которое повлекло изменение уровней индексов инсулинорезистентности (увеличение HOMA-IR и снижение Caro и QUICKI), свидетельствующих о повышении инсулинорезистентности.

Гормон роста, являясь контринсулярным гормоном, может влиять на углеводный обмен, индуцируя инсулиновую резистентность. По этой причине оценке углеводного обмена на фоне терапии соматропином уделяется пристальное внимание, особенно, когда применяются супрафизиологические дозы.

Сведения о влиянии ГР на углеводный обмен у низкорослых детей с ЗВУР ограничены. Так, в некоторых исследованиях на фоне применения ГР у детей с ЗВУР было отмечено увеличение концентраций глюкозы и инсулина натощак, снижение чувствительности к инсулину [112, 261-262, 290, 371]. Van Pareren Y. с соавторами продемонстрировали дозозависимое увеличение уровней глюкозы натощак [261]. С другой стороны, получены данные об отсутствии негативного влияния на метаболизм глюкозы даже при применении ГР в дозе 0.067 мг/кг/сутки: средние концентрации глюкозы оставались в пределах нормальных значений, более того, у детей, исходно имевших нарушенную толерантность к глюкозе, повышения концентрации глюкозы зафиксировано не было [290].

Результаты нашей работы свидетельствуют: на всем протяжении лечения ГР концентрации глюкозы натощак у низкорослых детей с ЗВУР стабильно остаются в пределах нормальных значений и существенно не отличаются от контрольных. Как в дозовых группах, так и в группе контроля, по мере взросления детей, наблюдается увеличение концентрации глюкозы натощак по сравнению с исходными значениями.

Увеличение концентраций инсулина на фоне терапии ГР было продемонстрировано во многих исследованиях как при низкорослости, обусловленной ЗВУР [61, 76, 82, 171, 262, 368, 371], так и при других формах, для которых рекомендовано применение супрафизиологических доз ГР, в частности, при синдроме Шерешевского-Тернера [222, 259, 287, 289]. Однако, большинство из опубликованных работ являются краткосрочными. Длительных проспективных сравнительных наблюдений показателей углеводного обмена у лиц получавших и не получавших терапию в литературе крайне мало.

Нами доказано: на фоне длительной непрерывной терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР наблюдается значительное повышение уровня инсулина натощак как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с контрольной группой, данное повышение имеет дозозависимый характер. По мере взросления детей в контрольной группе также наблюдается спонтанное увеличение концентрации инсулина натощак, однако степень увеличения несравнимо меньше, чем в дозовых группах.

В отношении влияния длительной терапии ГР на уровень HbA1c у низкорослых детей с ЗВУР имеются данные о значимом увеличении, по сравнению с базальным, среднего уровня HbA1c, хотя он остается в пределах референсных значений [290].

Результаты нашего длительного мониторинга продемонстрировали: на фоне терапии соматропином уровень HbA1c у низкорослых детей с ЗВУР остается в пределах референсных значений, хотя наблюдается дозозависимое повышение его значений по сравнению с нелеченым контролем. У детей, не получавших ГР,

происходит спонтанное увеличение HbA1c по сравнению с исходным, однако степень его увеличения значительно меньше, чем в дозовых группах. Дозозависимое повышение концентраций иммунореактивного инсулина на фоне лечения соматропином у низкорослых детей с ЗВУР приводит к дозозависимому изменению уровней индексов инсулинорезистентности (увеличению HOMA-IR и снижению Саг₀ и QUICKI), свидетельствующих о повышении инсулинорезистентности.

8.3 Индекс массы тела и спектр липопротеидов на фоне терапии гормоном роста при низкорослости, обусловленной ЗВУР

8.3.1 SDS имт и содержание лептина у низкорослых детей с ЗВУР

Для оценки состояния жирового обмена в течении 7 лет была изучена динамика изменений SDS имт и содержания лептина у низкорослых детей с ЗВУР получающих и не получающих терапию гормоном роста. Исходно анализируемые группы детей по данным показателям различий не имели (Приложение, **табл.48**).

SDS имт. За 7 лет наблюдения различий в SDS имт между детьми, получавшими и не получавшими соматропин, также как и между детьми, получавшими разные дозы ГР выявлено не было.

Со временем, по мере взросления детей в группе контроля, а также в дозовых группах наблюдалось постепенное увеличение SDS имт, однако в целом он оставался низким (**рис. 124**).

Лептин. В течение первых 2-х лет наблюдения достоверных изменений концентрации лептина как у детей, получавших, так и не получавших ГР, не наблюдалось, равно как и различий между анализируемыми группами. В дальнейшем (в группе контроля после 2-х лет наблюдения, в группе 0,033 – после 4,5 лет, в группе 0,060 – после 5 лет наблюдения) отмечалось повышение концентраций лептина по сравнению с исходными значениями, при этом отсутствие различий между группами сохранялось (**рис.125**).

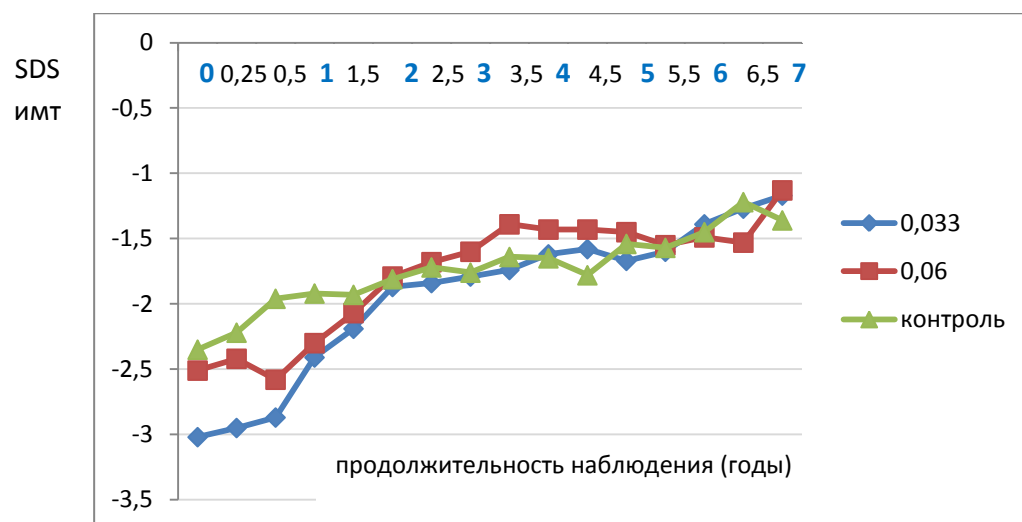


Рисунок 124. SDS имт (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

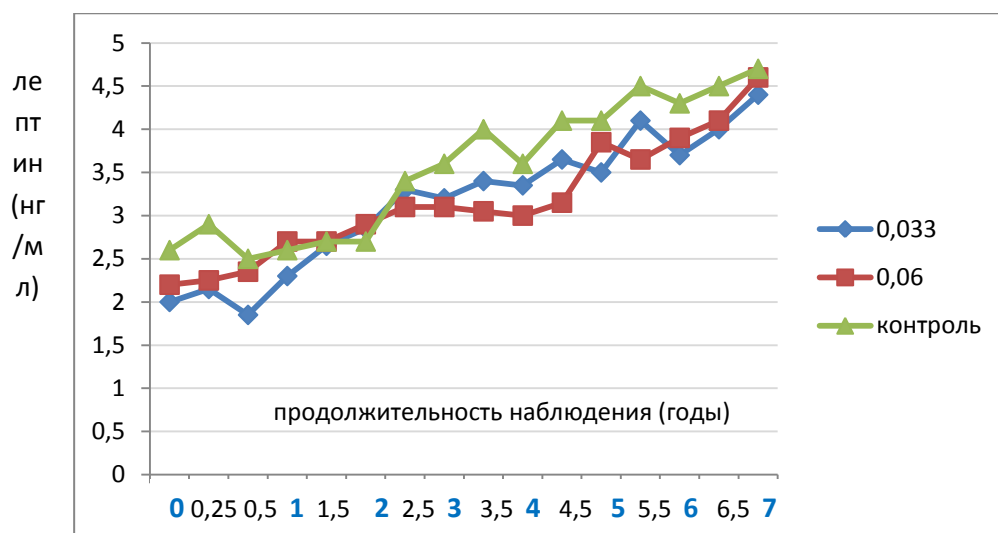


Рисунок 125. Динамика уровня лептина (медиана) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния терапии гормоном роста на концентрацию лептина и SDS имт у низкорослых детей с ЗВУР. Вероятно, данный результат обусловлен исходно, и сохраняющимися в последующем, невысокими концентрациями лептина и низкой МТ у данной когорты детей.

В ранее проведенных работах было отмечено, что на фоне длительной терапии ГР дозами 0.033 и 0.067 мг/кг/сутки, помимо значительного увеличения в росте, наблюдается увеличение и нормализация ИМТ [291]. Помимо этого, в литературе

имеются сведения о снижении на лечении соматропином уровней лептина и увеличении аппетита [317].

Результаты нашего исследования свидетельствуют: за 7 лет наблюдения различий в SDS имт между детьми, получавшими и не получавшими соматропин, также как и между детьми, получавшими разные дозы ГР нет. По мере взросления детей и в группе контроля, и в дозовых группах наблюдалось постепенное увеличение SDS имт, однако в целом он оставался низким.

Аналогичная картина наблюдается в отношении концентраций лептина: достоверных различий между дозовыми группами и контролем не наблюдается. По мере взросления детей отмечается повышение концентраций лептина по сравнению с исходными значениями у всех детей, при этом отсутствие различий между группами сохраняется.

Таким образом, значимого влияния терапия ГР на ИМТ и уровни лептина у низкорослых детей с ЗВУР не имеет.

8.3.2 Профиль липопротеидов у низкорослых детей с ЗВУР

На момент начала наблюдения анализируемые группы детей по уровням общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, коэффициенту атерогенности и метаболическому индексу различий не имели (Приложение, табл.49, 50).

Общий холестерин. Через 3 месяца после начала наблюдения уровень холестерина детей, получавших терапию ГР оказался ниже, чем у не получавших (рис. 126).

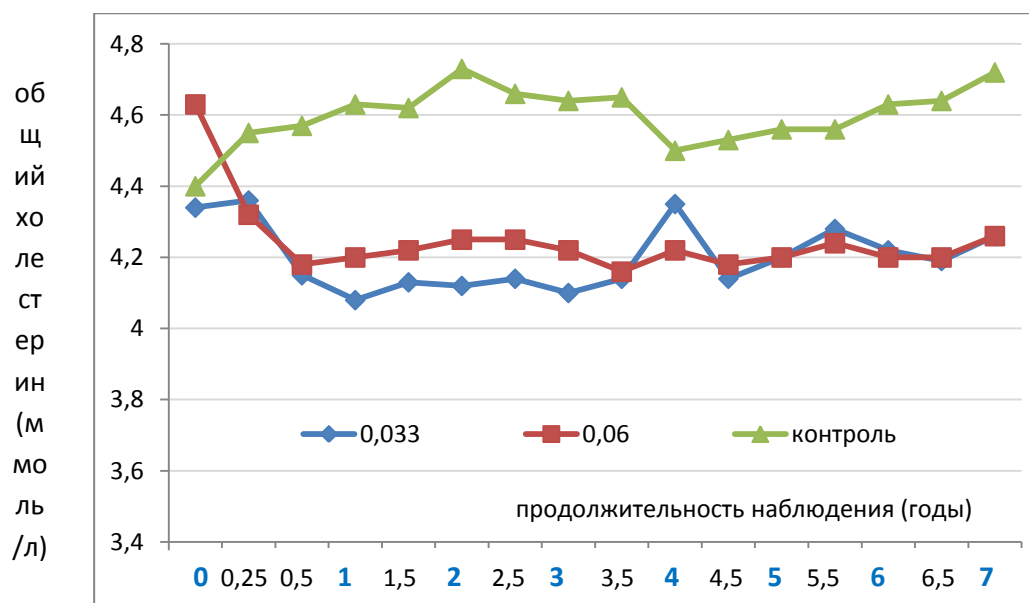


Рисунок 126. Концентрация общего холестерина (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

Данные различия по сравнению с контролем сохранялись на протяжении всего времени лечения, при этом различий между дозовыми группами по уровню холестерина не наблюдалось. В итоге, через 7 лет наблюдения в контрольной группе уровень холестерина оказался выше исходного, в группе 0,033 от исходного не отличался, а в группе 0,060 – ниже исходного.

Параллельно снижению уровня холестерина в группах детей, получавших терапию ГР, снижалась и доля детей, имеющих гиперхолестеринемию. Так, в группе 0,033 доля детей с гиперхолестеринемией снизилась с 15,38% до 0% (N = от 4 до 0), в группе 0,060 – с 15,15% до 0% (N= от 5 до 0), при этом в контрольной группе доля таких детей колебалась от 5,97% до 16,42% (N = от 4 до 11) (рис. 127).

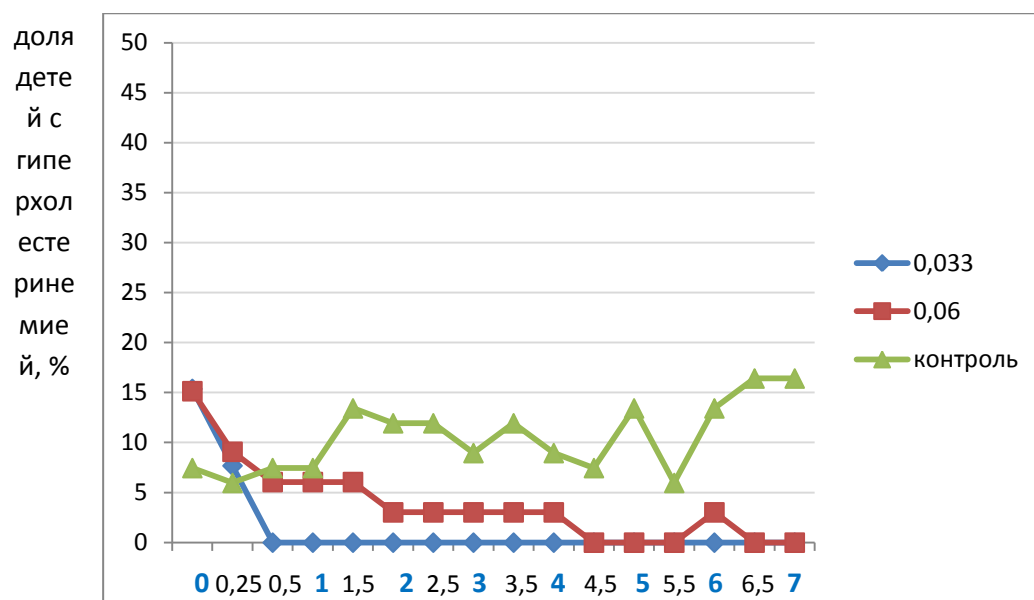


Рисунок 127. Доля детей с гиперхолестеринемией, получавших и не получавших ГР,

ЛПНП. Изменения ЛПНП оказались аналогичными изменениям холестерина (рис. 128). Через 6 месяцев после начала лечения соматропином в группе 0,060 и через 1 год в группе 0,033 уровень ЛПНП оказался ниже, чем в контроле. Данные различия по сравнению с контролем сохранялись на протяжении всего времени лечения, при этом различий между дозовыми группами по уровню ЛПНП не наблюдалось. Через 7 лет наблюдения в контрольной группе концентрация ЛПНП оказалась выше исходной: $2,72 \pm 0,57$ ммоль/л и $2,48 \pm 0,68$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,026514$, в группе 0,060 – ниже исходной: $2,21 \pm 0,35$ ммоль/л и $2,69 \pm 0,67$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,000167$, а в группе 0,033 от исходного не отличалась (Приложение, табл.49).

Параллельно снижению концентрации ЛПНП у детей, получавших терапию ГР, снижалась и доля детей, имеющих повышенный уровень ЛПНП. Так, в группе 0,033 доля детей, имеющих повышенный уровень ЛПНП снизилась с 11,54% до 0% (N = от 3 до 0), в группе 0,060 – от 9,09% до 0% (N = от 3 до 0), тогда как в контроле доля таких детей колебалась от 4,48% до 8,96% (N = от 3 до 6) (рис. 129).

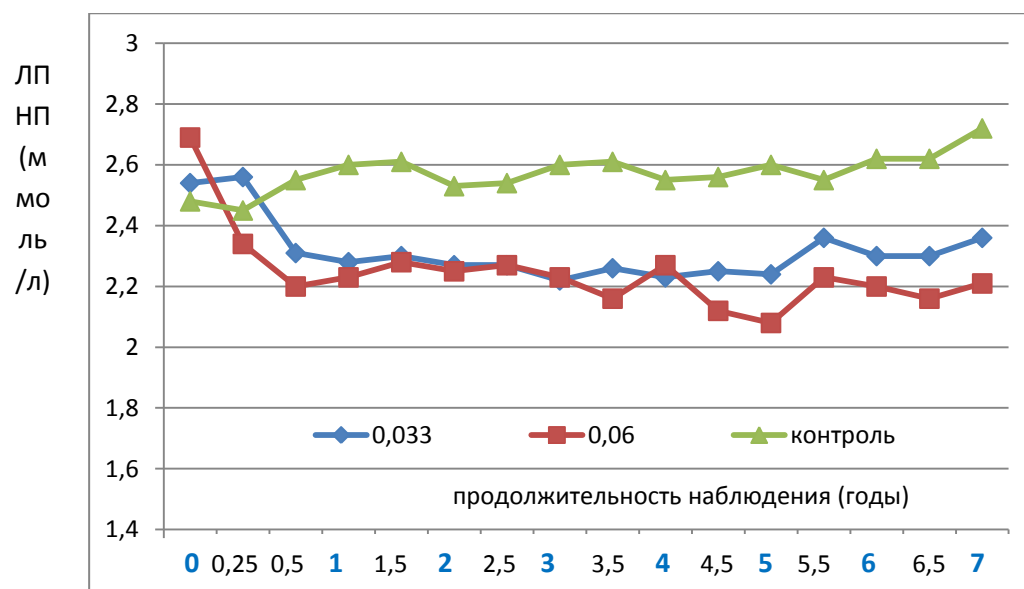


Рисунок 128. Концентрация ЛПНП (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

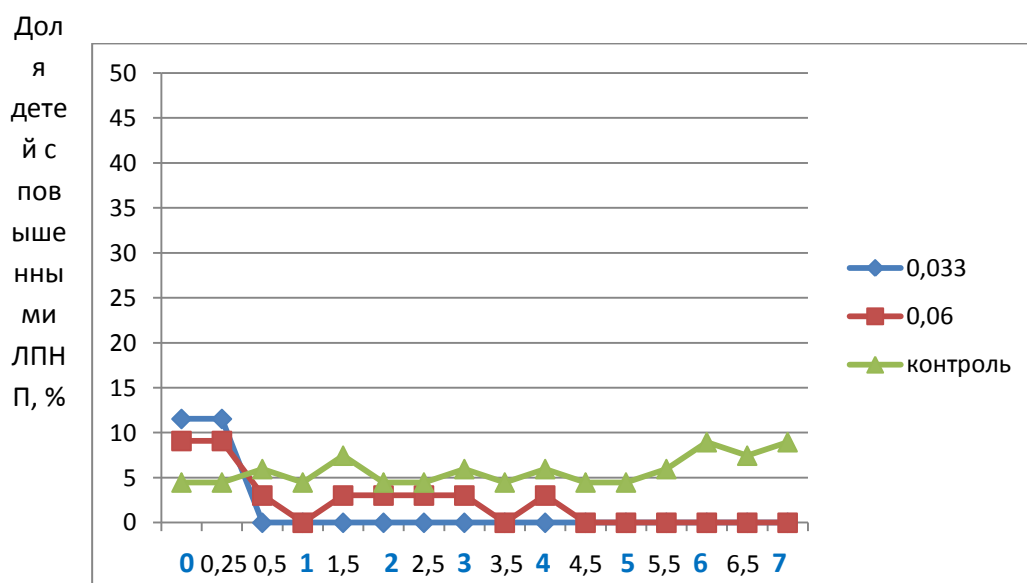


Рисунок 129. Доля детей с повышенным уровнем ЛПВП, получавших и не получавших ГР

ЛПВП. Хотя уровень ЛПВП у детей, получавших гормон роста в дозе 0,060 мг/кг/сутки на протяжении всего времени наблюдения был несколько выше, чем в группе 0,033 и контрольной, уровня достоверности эти различия достигли лишь однажды – через 5 лет лечения (Приложение, табл.49). В течение первых 3,5 лет наблюдения достоверной динамики концентрации ЛПВП не наблюдалось. В последующем в дозовых группах появились различия по сравнению с исходными:

уровни ЛПВП стали выше, в контрольной группе данной динамики не наблюдалось (рис.130).

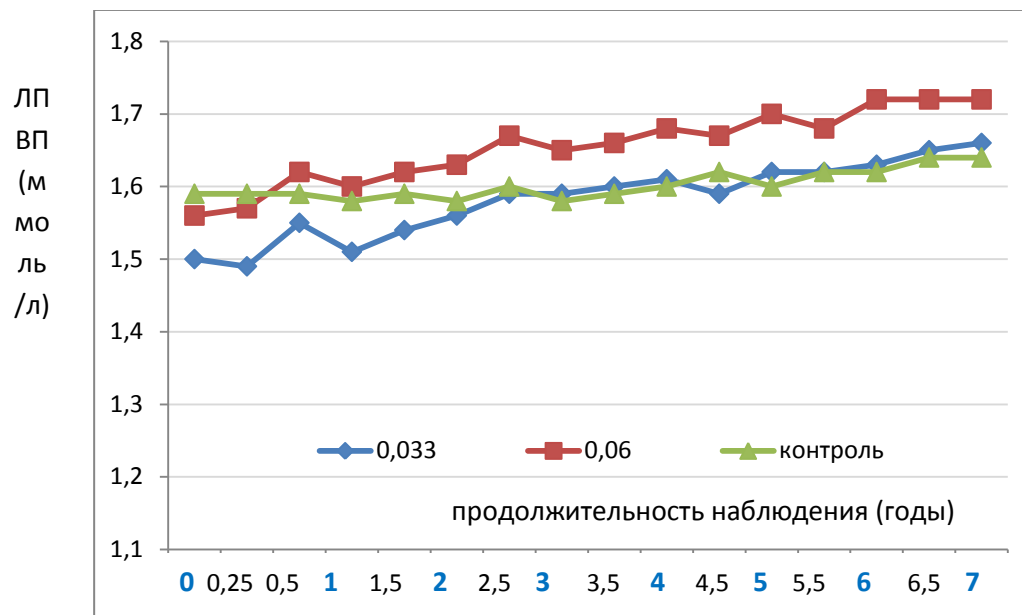


Рисунок 130. Концентрация ЛПВП (средняя) у детей, получавших и не получавших ГР в динамике

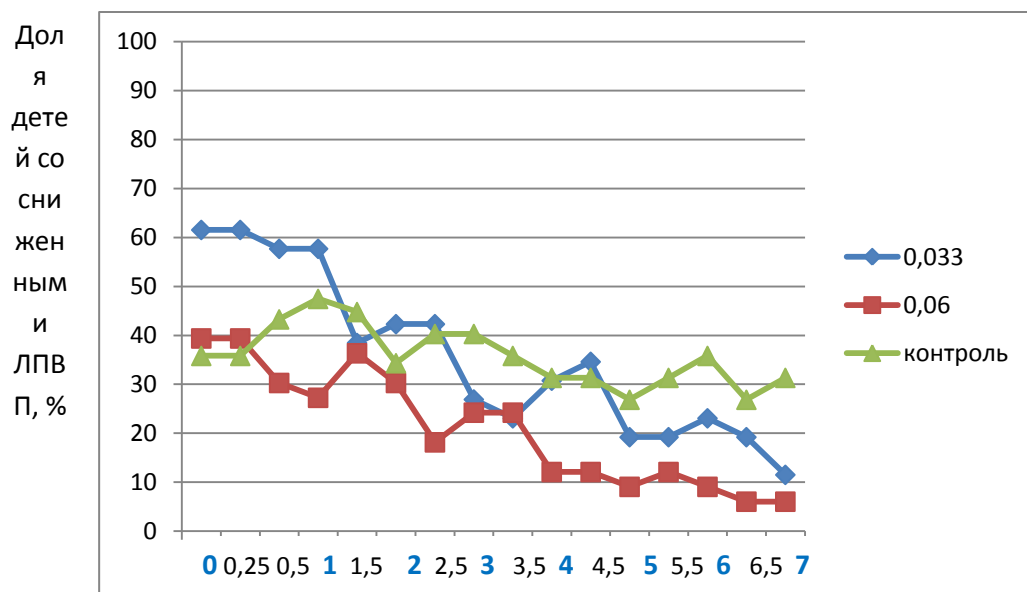


Рисунок 131. Доля детей со сниженным уровнем ЛПВП, получавших и не получавших ГР,

Помимо этого, на фоне терапии ГР наблюдалось уменьшение доли детей, имеющих сниженные концентрации ЛПВП. Так, в группе 0,033 доля детей, имеющих сниженный уровень ЛПВП снизилась с 61,54% до 11,54% (от 16 до 3

человек), в группе 0,060 – с 39,39% до 6,06% (от 13 до 2 человек), тогда как в контрольной группе доля таких детей колебалась от 47,46% до 26,87% (от 33 до 18 человек) (рис. 131).

Триглицериды. На протяжении всего времени наблюдения концентрация триглицеридов у всех детей находилась в пределах референсных значений. Выявлены различия в уровне триглицеридов между дозовыми группами и контролем: на фоне соматропина концентрации триглицеридов оказались значимо ниже, устойчивые различия между дозовыми группами отсутствовали (Приложение, табл. 50).

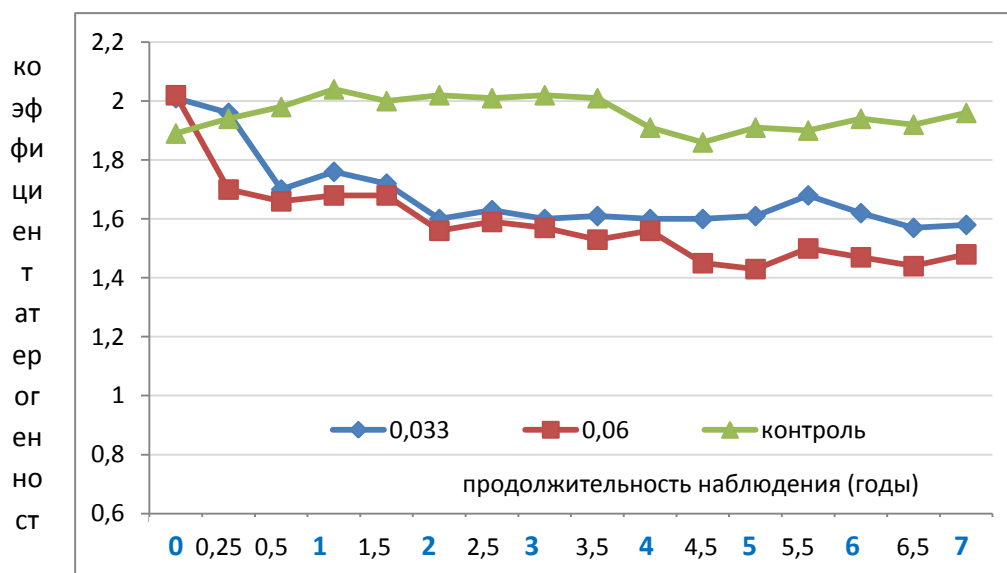


Рисунок 132. Коэффициент атерогенности (средняя) у детей получающих и не получающих ГР в динамике

Коэффициент атерогенности (КА). По данному коэффициенту исходно группы не имели различий. На фоне терапии ГР в обеих дозовых группах наблюдалось снижение значений КА, за счет которого группы стали значимо отличаться от контрольной (группа 0,060 – через 6 месяцев, группа 0,033 – через 1 год после начала лечения), данные различия устойчиво сохранялись на протяжении всего последующего времени наблюдения (рис. 132). Достоверных различий по уровню коэффициента атерогенности между дозовыми группами выявлено не было.

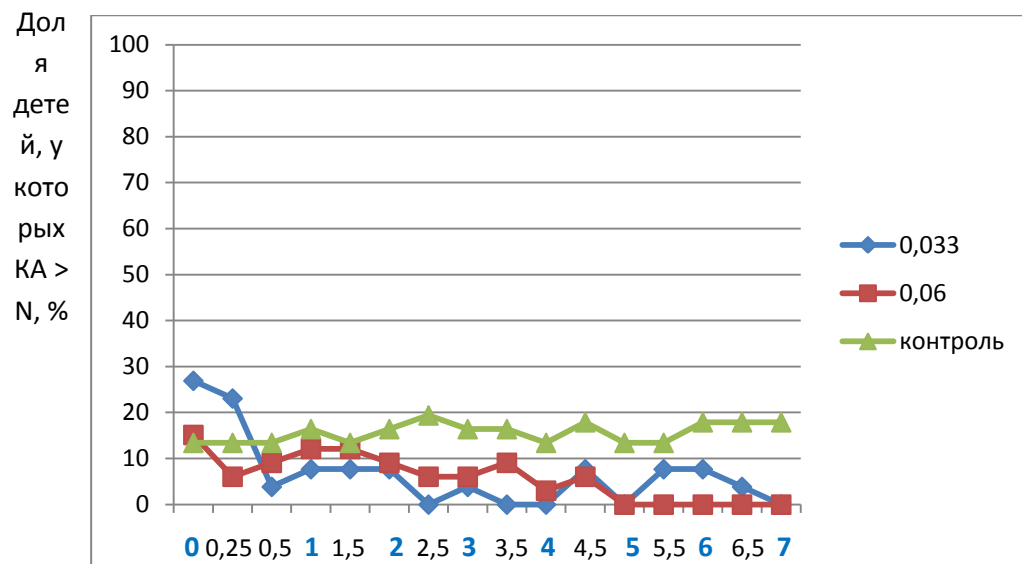


Рисунок 133. Доля детей с повышенным коэффициентом атерогенности, получавших и не получавших ГР

Помимо этого, на фоне терапии ГР наблюдалось уменьшение доли детей с повышенным уровнем КА: в группе 0,033 она снизилась с 26,92% до 0% (от 7 человек до 0), в группе 0,060 – с 15,15% до 0% (от 5 человек до 0), в контрольной группе данный процент детей колебался в диапазоне 19,40 - 13,43% (13 - 9 детей) (рис. 133).

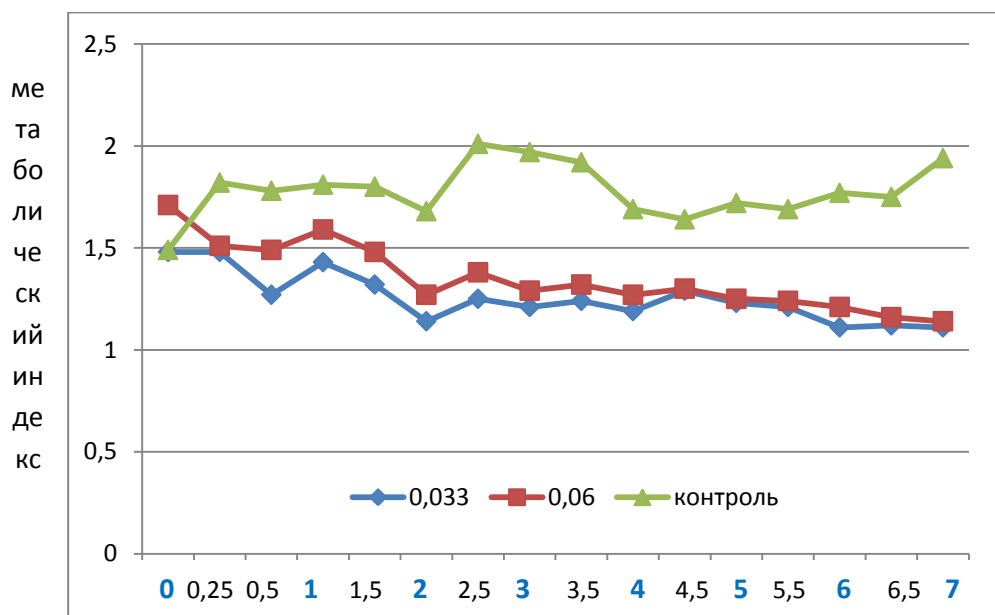


Рисунок 134. Метаболический индекс (средняя) у детей получавших и не получавших ГР в динамике

Метаболический индекс (МИ). Изменения метаболического индекса на фоне лечения соматропином оказались схожими с изменениями коэффициента атерогенности: на фоне терапии ГР в обеих дозовых группах наблюдалось снижение МИ, за счет чего группы стали значимо отличаться от контрольной (группа 0,033 – через 6 месяцев, группа 0,060 – через 2,5 года после начала лечения), при этом различия устойчиво сохранялись на протяжении всего последующего времени наблюдения (**рис. 134**). Достоверных различий по уровню МИ между дозовыми группами выявлено не было.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что на фоне терапии гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР:

- наблюдалось значительное снижение концентраций общего холестерина и ЛПНП без достоверных различий между дозовыми группами, помимо этого выявлено снижение числа детей, имеющих повышенные концентрации как холестерина, так и ЛПНП,
- различий в концентрации ЛПВП между дозовыми группами и контролем не выявлено, что свидетельствует о том, что соматропин значимо не влияет на уровень ЛПВП у низкорослых детей с ЗВУР, тем не менее, в дозовых группах наблюдалось уменьшение доли детей, имеющих сниженные концентрации ЛПВП,
- отмечалось значительное снижение концентрации триглицеридов без достоверных различий между дозовыми группами,
- выявлено значительное снижение коэффициента атерогенности и уменьшение до 0 доли детей с повышенным индексом атерогенности,
- отмечалось снижение метаболического индекса по сравнению с контрольной группой без достоверных различий между дозовыми группами.

В научной литературе имеются данные об ассоциации ЗВУР с повышенным риском дислипидемии у людей относительно молодого возраста [63], что предполагает у

них риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Данный факт объясняет существующее беспокойство относительно возможных рисков длительной терапии ГР, применяемой у низкорослых людей с ЗВУР.

Ранее было отмечено положительное влияние терапии соматропином на профиль липопротеидов низкорослых детей с ЗВУР: снижение концентраций общего холестерина и ЛПНП (при том, что исходно средние уровни были нормальными), снижение индекса атерогенности на фоне отсутствия изменений со стороны ЛПВП [261, 291].

Результаты нашего исследования свидетельствуют: на фоне длительной непрерывной терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР наблюдается снижение концентраций общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов по сравнению с исходными и по сравнению с нелеченым контролем, без достоверных различий между дозовыми группами, снижение числа детей, имеющих повышенные концентрации как холестерина, так и ЛПНП. Отсутствие различий в концентрации ЛПВП между дозовыми группами и контролем свидетельствует о том, что соматропин значимо не влияет на уровень ЛПВП у низкорослых детей с ЗВУР, тем не менее, в дозовых группах наблюдается уменьшение доли детей, имеющих низкие концентрации ЛПВП. Лечение ГР у низкорослых детей с ЗВУР вызывает снижение коэффициента атерогенности и уменьшение до 0 доли детей с повышенным индексом атерогенности, а также снижению метаболического индекса по сравнению с контрольной группой без достоверных различий между дозовыми группами. Таким образом, наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований о положительном влиянии терапии ГР на спектр липопротеидов и снижении КА, а значит – кардиоваскулярного риска у данной когорты детей.

Глава IX

Оценка состояния здоровья молодых взрослых с задержкой внутриутробного развития в анамнезе в течение 7 лет после прекращения длительной терапии гормоном роста

Для оценки состояния здоровья молодых взрослых, длительно непрерывно получавших ростостимулирующую терапию гормоном роста, а также их сверстников, не получавших данную терапию, был проведен длительный мониторинг гормонального статуса, основных показателей углеводного и липидного обмена.

Анализ гормонально-метаболических изменений на фоне длительного, в течение 7 лет, мониторинга был проведен в группе из 48 молодых взрослых с ЗВУР и имевших низкорослость в детстве. 27 человек: 14 без ССР (9 мужчин/5 женщин) и 13 с ССР (6 мужчин/7 женщин), в течение 7 лет, до достижения конечного роста, получали терапию ГР и регулярно наблюдались в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

В группу контроля вошли 21 молодых взрослых с ЗВУР, имевших низкорослость в детстве, регулярно наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», но не получавшие лечение ГР. Контрольная группа состояла из 14 человек без ССР (6 мужчин/8 женщин) и 7 человек с ССР (4 мужчины/3 женщины).

Гормонально-метаболические показатели как в лечебных группах, так и в контрольной группе оценивались исходно, в последующем - ежегодно. Длительность наблюдения составила 7 лет.

9.1 Стабильность гипофизарно-тиреоидной оси после завершения терапии гормоном роста

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы были оценены концентрации ТТГ и свободного Т4 (свТ4) сыворотки.

ТТГ. На момент начала мониторинга различий между группами по уровню ТТГ не наблюдалось. За время наблюдения эпизодически у отдельных пациентов с ХАИТ выявлялся повышенный уровень ТТГ (максимально до 44,21 мЕд/л в контрольной группе и до 35,31 мЕд/л в группе 0,033, что потребовало увеличения дозы левотироксина, однако в целом концентрации ТТГ оставались стабильными (Приложение, **табл.50**). Различий между пациентами, получавшими и не получавшими в детстве терапию соматропином за все время наблюдения выявлено не было (**рис. 135**). На момент начала наблюдения ХАИТ имели 3 пациента (контрольная группа - 2, группа 0,033 - 1 человек), все пациенты находились в стадии субклинического гипотиреоза и получающие заместительную терапию левотироксином.

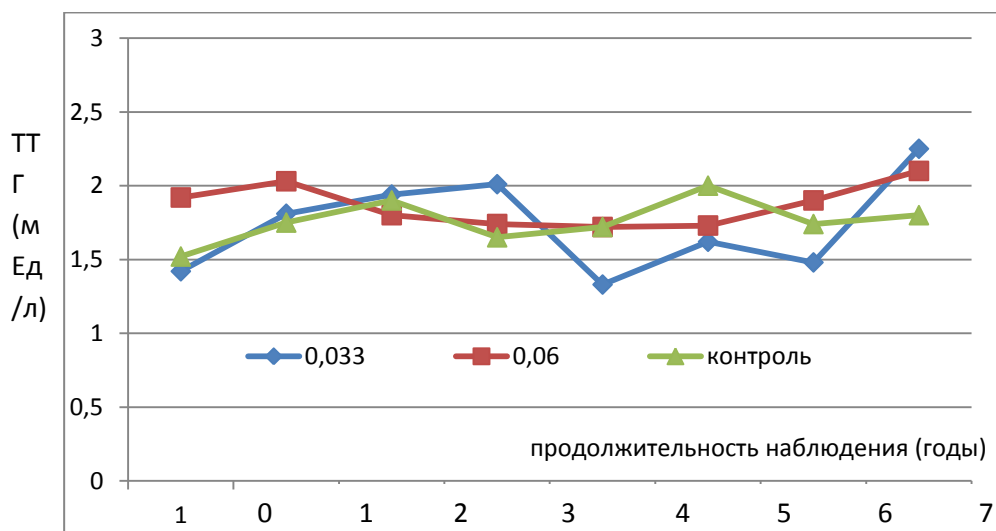


Рисунок 135. Динамика ТТГ (медиана) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

Через 4 года после начала наблюдения ХАИТ был выявлен у женщины без ССР, ранее получавшей лечение соматропином в дозе 0,060 мг/кг/сут. До окончания наблюдения пациентка находилась в состоянии эутиреоза, присоединения терапии левотироксином не потребовалось.

Свободный Т4. Исходно анализируемые группы молодых людей по концентрации свТ4 не различались. Все время наблюдения концентрации свТ4 оставались

стабильными, без динамики во времени и без различий между группами (Приложение, табл. 50).

Таким образом, длительное наблюдение за молодыми взрослыми с ЗВУР после завершения терапии ГР по поводу низкорослости показало отсутствие принципиальных различий в уровне ТТГ, свТ4, а также заболеваемости ХАИТ между получавшими и не получавшими лечение.

9.2 Состояние показателей углеводного обмена в течение длительного наблюдения после завершения терапии гормоном роста

Для оценки состояния углеводного обмена у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших в детстве терапию гормоном роста, был проведен мониторинг уровней глюкозы, инсулина натощак и гликированного гемоглобина, а также оценена динамика индексов инсулинорезистентности: HOMA-IR, Caro и QUICKI в течении 7 лет после прекращения лечения соматропином.

Глюкоза натощак. На момент начала наблюдения анализируемые группы не имели различий по уровню глюкозы натощак (Приложение, табл.51).

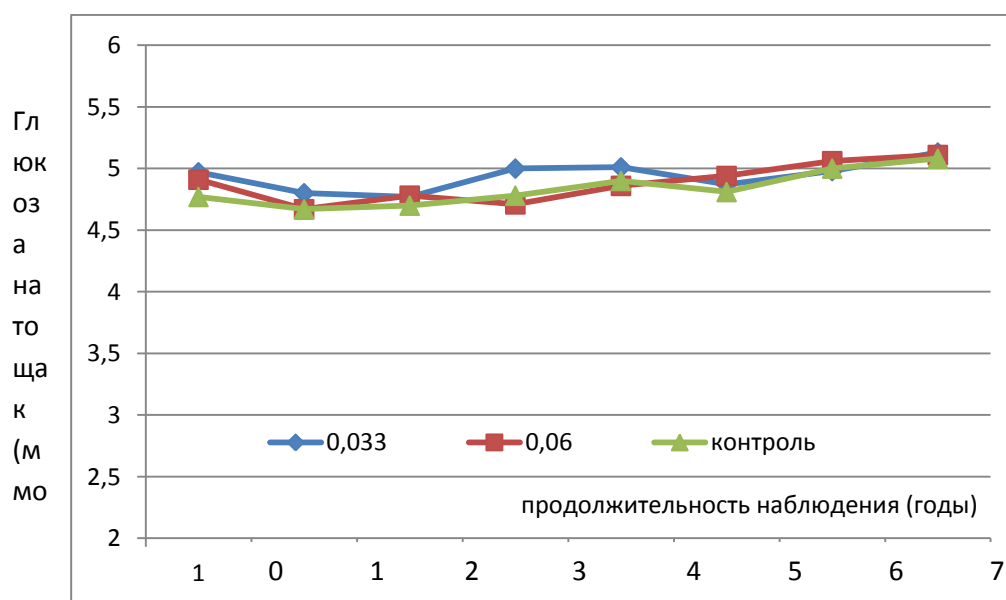


Рисунок 136. Глюкоза натощак (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

На протяжении всего времени наблюдения концентрация глюкозы у всех пациентов оставалась стабильной, без достоверной временной динамики и различий между получавшими и не получавших соматропин в детстве (**рис. 136**).

HbA1c. Аналогично показателям глюкозы натощак, за все время мониторинга, уровни HbA1c оставались стабильно нормальными как у пациентов получавших, так и не получавших терапию соматропином в детстве (Приложение, **табл.52**). Стабильных различий между дозовыми группами и контролем, равно как и различий между самими дозовыми группами выявлено не было (**рис. 137**). Лишь однократно через 5 лет после окончания терапии было выявлено различие между дозовыми группами, а также между группой, получавшей ГР в дозе 0,033 мг/кг/сутки и нелеченым контролем. В целом, начиная с 4-го года наблюдения, как в контрольной группе, так и в дозовых группах появилась тенденция повышения значений HbA1c по сравнению с исходными значениями, однако у всех наблюдаемых показатели оставались в пределах референсных значений. Данный факт, вероятно, обусловлен взрослением наблюдаемой когорты пациентов.

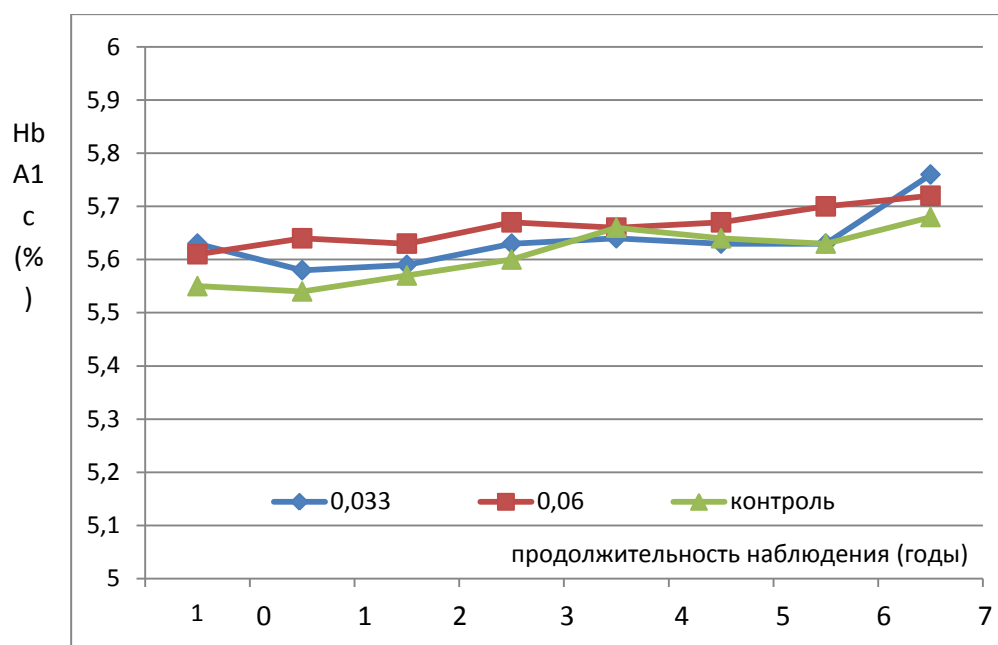


Рисунок 137. HbA1c (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

Иммуннореактивный инсулин натощак. На момент начала наблюдения группа 0,060 отличалась от группы 0,033 и от нелеченого контроля значительно большим уровнем инсулина натощак, что явилось результатом терапии ГР (Приложение, табл.53). Через 1 год после прекращения лечения соматропином отмечалось достоверное снижение уровня инсулина в данной группе, однако различия с группой 0,033 наблюдались через 1 и 3 года после начала мониторинга. Тем не менее, через 3 года после начала наблюдения и все последующее время дозовые группы не имели различий по уровню инсулина натощак с контролем.

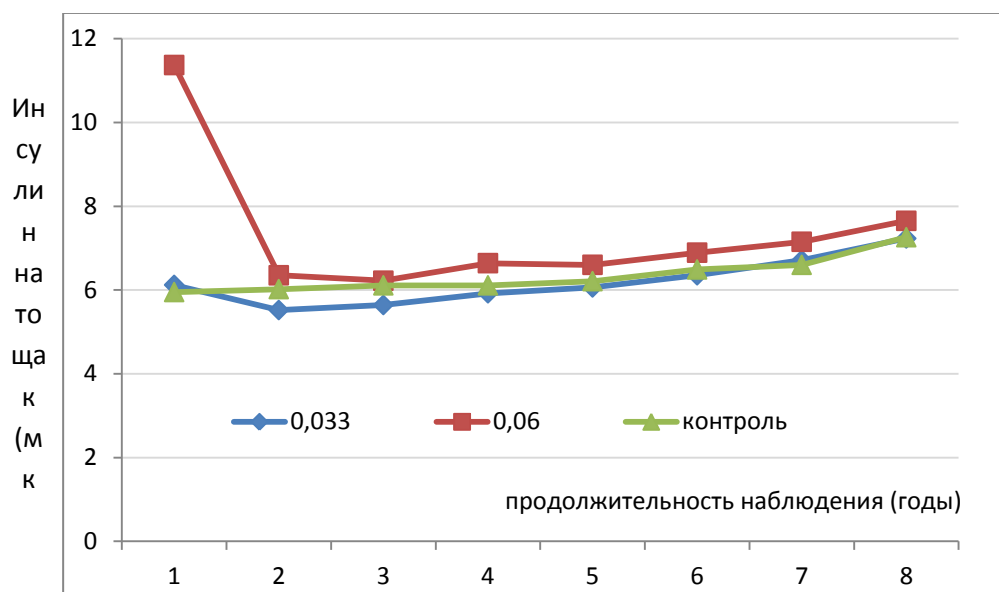


Рисунок 138. **Иммуннореактивный инсулин натощак (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости**

Таким образом, после прекращения терапии ГР наблюдалась нормализация повышенного уровня инсулина натощак в группе, получавшей большую дозу соматропина, в дальнейшем он оставался в пределах нормальных значений у всех пациентов, находящихся под наблюдением (**рис. 138**).

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. На момент окончания терапии гормоном роста индекс НОМА-IR в группе 0,060 был значительно выше, чем в контроле (Приложение, табл.53). В течение 1-го года после окончания лечения соматропином наблюдалось значительное снижение индекса НОМА-IR,

результатом чего явилось нивелирование различий между группой 0,060 и нелеченым контролем (рис. 139). Вновь данные различия наблюдались в период 4-6 лет и отсутствовали через 7 лет после начала наблюдения.

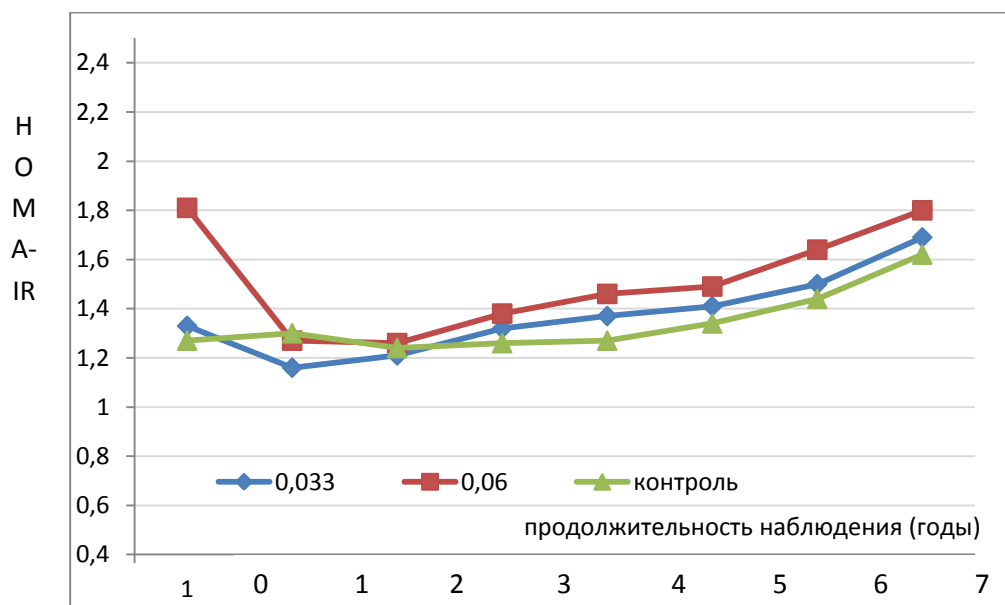


Рисунок 139. Индекс НОМА-IR (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

Индекс инсулинорезистентности Caro. На момент окончания терапии гормоном роста индекс Caro в группе 0,060 был значительно ниже, чем в контроле (Приложение, табл.54). Через 1 год после окончания лечения соматропином наблюдалось значительное повышение индекса Caro, результатом чего явилось нивелирование различий между группой 0,060 и нелеченым контролем (рис. 140). В течение всего последующего периода наблюдения различий между дозовыми группами и контрольной не наблюдалось. Индекс Caro оставался стабильно нормальным у всех находящихся под наблюдением.

Индекс инсулинорезистентности QUICKI. Аналогично индексу Caro, на момент окончания терапии гормоном роста индекс QUICKI в группе 0,060 был значительно ниже, чем в контроле (Приложение, табл.54). Через 1 год после окончания лечения соматропином наблюдалось значительное повышение индекса QUICKI, результатом чего явилось нивелирование различий между группой 0,060 и нелеченым контролем (рис. 141). В течение всего последующего периода

наблюдения различий между дозовыми группами и контрольной не наблюдалось. Индекс QUICKI оставался стабильно нормальным у всех находящихся под наблюдением.

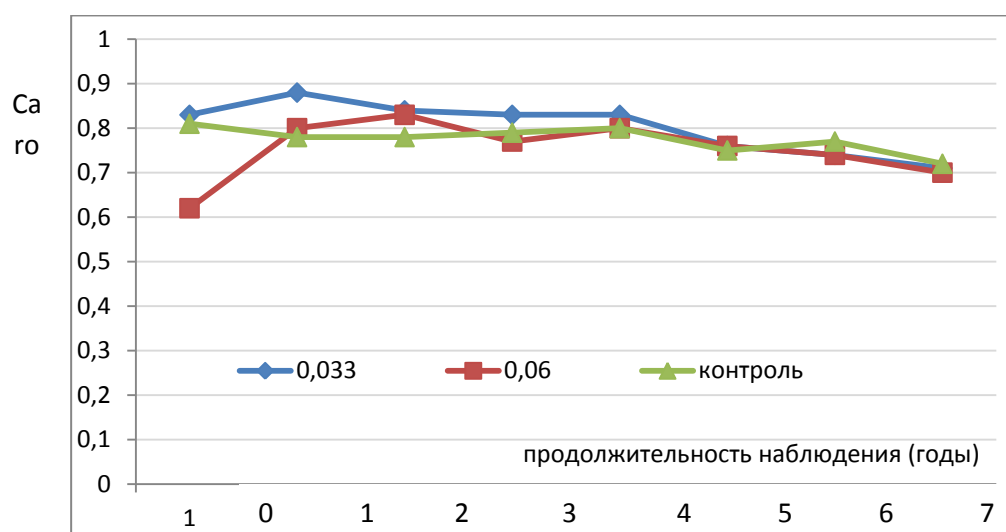


Рисунок 140. Индекс Ca_{ro} (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

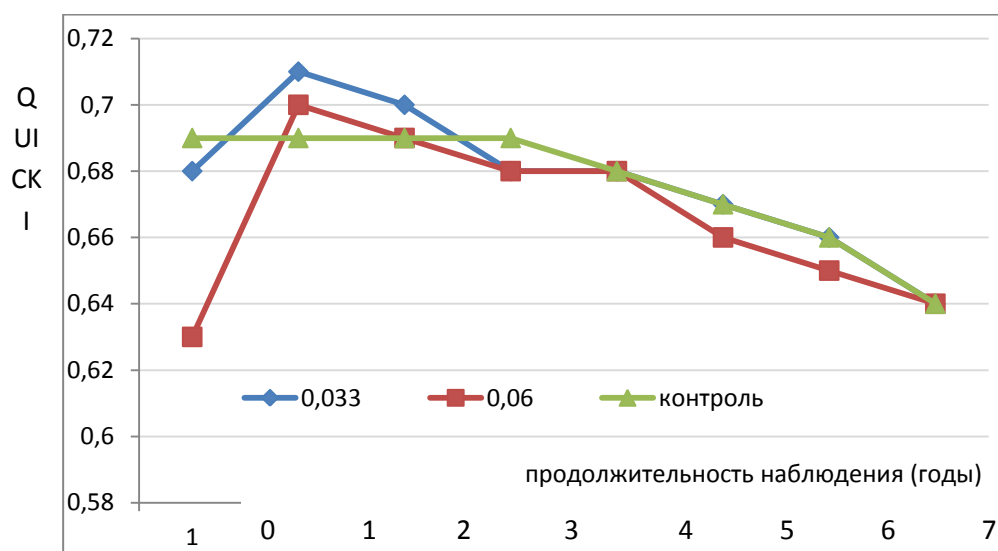


Рисунок 141. Индекс QUICKI (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

Снижение концентраций глюкозы и инсулина после прекращения терапии ГР, обратимость инсулиновой резистентности продемонстрировано во многих краткосрочных исследованиях [61, 76, 82, 171, 262, 368, 371]. На сегодняшний день

имеются лишь единичные долговременные наблюдения за состоянием молодых взрослых с ЗВУР, длительно получавших терапию соматропином в детстве. Одним из них, является работа van Dijk M. с соавторами, где в течение 6.5 лет после прекращения длительной терапии ГР находились под наблюдением 37 молодых взрослых, а также 25 молодых взрослых с ЗВУР, не получавших ГР в детстве (контрольная группа). Результаты исследования показали, что контролируемые показатели, такие как уровень глюкозы и инсулина натощак после прекращения лечения различий между группами не имели. Таким образом, нежелательное влияние ГР на углеводный обмен, встречающееся у низкорослых детей с ЗВУР, большинством исследователей признается как обратимое.

Результаты настоящего длительного (в течение 7 лет) динамического наблюдения показали, что после окончания терапии гормоном у молодых взрослых с ЗВУР:

- случаи развития сахарного диабета отсутствовали,
- концентрация глюкозы натощак сохранялась в пределах нормальных значений, различия с контрольной группой отсутствовали,
- уровни HbA1c оставались стабильно нормальными на протяжении всего периода наблюдения, различия с контрольной группой отсутствовали,
- в группе пациентов, получавших в детстве большую дозу гормона роста, наблюдалось снижение и нормализация концентрации инсулина натощак, что привело к нивелированию различий по сравнению с нелеченым контролем и стойкому сохранению инсулина натощак в пределах нормальных значений,
- наблюдалась нормализация показателей, свидетельствующих о снижении инсулинорезистентности - снижение индекса HOMA-IR и повышение индексов Caro и QUICKI, при этом различия между группой 0,060 и контролем, имевшиеся на момент окончания лечения соматропином исчезли.

Полученные нами данные предполагают, что длительное лечение гормоном роста в детстве не увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома у молодых совершеннолетних, имеющих в анамнезе ЗВУР. Результаты согласуются с зарубежными результатами [268].

9.3 Состояние липидного обмена в течение длительного наблюдения после завершения терапии гормоном роста

На момент начала наблюдения (окончания терапии соматропином) группы, получавшие лечение гормоном роста значительно отличались от контрольной по уровням общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Помимо этого, группа 0,060 существенно отличалась от контроля по коэффициенту атерогенности и метаболическому индексу (Приложение, табл. 55).

Общий холестерин. На момент начала наблюдения (окончания терапии гормоном роста) уровень холестерина в дозовых группах был значительно ниже, чем в контрольной (Приложение, табл.55). Через 1 год наблюдения у лиц, ранее лечившихся ГР, отмечался подъем концентрации холестерина, результатом чего явилось исчезновение значимых различий между дозовыми и контрольной группами (рис. 142). Хотя концентрации холестерина в дозовых группах оставались на более низком уровне, чем контроле, достоверности различий получено не было.

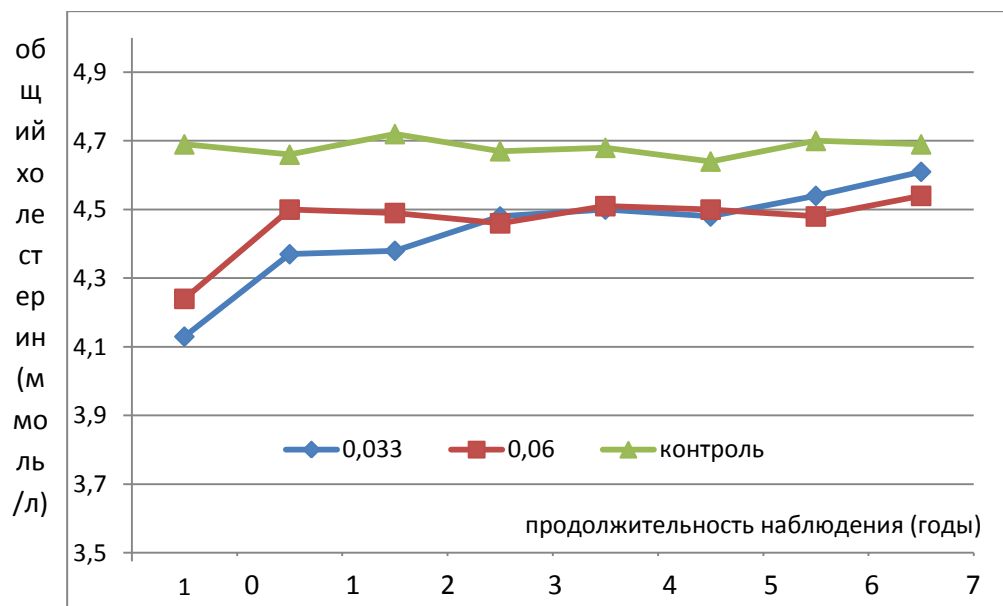


Рисунок 142. **Общий холестерин (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости**

После завершения терапии ГР в дозовых группах, наряду с повышением уровня холестерина, вновь появились пациенты с гиперхолестеринемией (рис. 143). Так, в

группе 0,033 доля молодых людей с гиперхолестеринемией увеличилась от 0% до 8,33% (гиперхолестеринемия наблюдалась у одного мужчины), в группе 0,060 – от 0% до 6,66% (гиперхолестеринемия выявлена у одной женщины), при этом в контрольной группе доля молодых людей с гиперхолестеринемией колебалась от 4,76% до 14,29% (наблюдалась у 1 - 3-х человек).

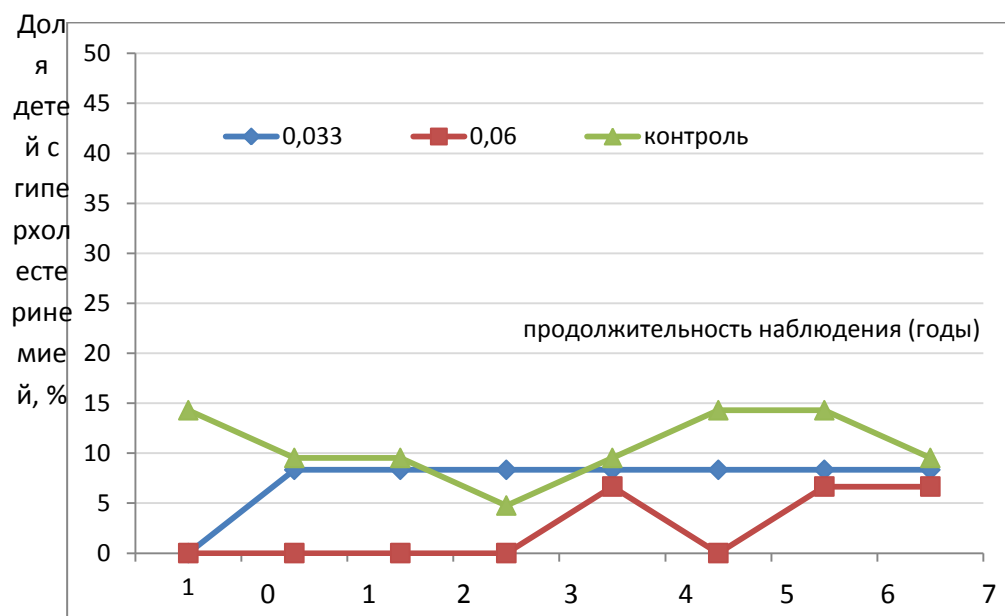


Рисунок 143. Доля молодых взрослых с гиперхолестеринемией, получавших и не получавших ГР в детстве по поводу низкорослости

Триглицериды. На момент начала наблюдения (окончания терапии гормоном роста) концентрация триглицеридов в дозовых группах была значительно ниже, чем в контрольной (Приложение, табл.55). В ходе последующего наблюдения выявлены те же изменения, как и в отношении общего холестерина: через 1 год после завершения терапии у лиц, ранее лечившихся ГР, отмечался подъем концентрации триглицеридов, результатом чего явилось исчезновение значимых различий между дозовыми и контрольной группами (рис. 144). Хотя концентрации триглицеридов в дозовых группах были стабильно ниже, чем контроле, достоверности различий между ними выявлено не было. Различий по уровню триглицеридов между дозовыми группами за все время наблюдения не наблюдалось. У всех наблюдаемых концентрации триглицеридов находились в пределах нормальных значений.

ЛПНП. На момент начала наблюдения (окончания терапии гормоном роста) уровень ЛПНП у пациентов, лечившихся соматропином были достоверно ниже, чем у нелеченых пациентов (Приложение, **табл.56**). Через 1 год наблюдения у лиц, ранее лечившихся ГР, отмечался некоторый подъем концентрации ЛПНП, результатом чего явилось исчезновение значимых различий между дозовыми и контрольной группами (**рис. 145**).

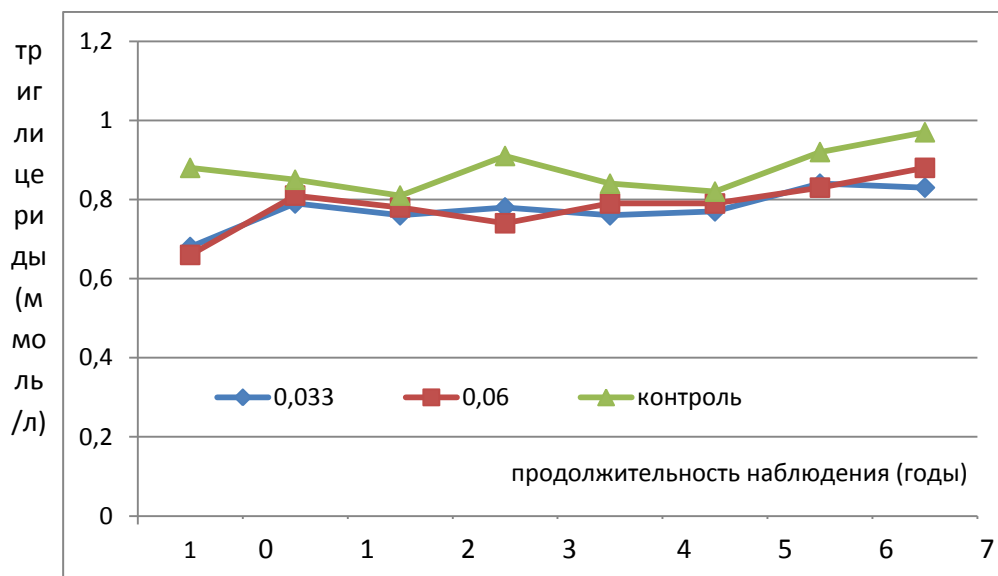


Рисунок 144. Триглицериды (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

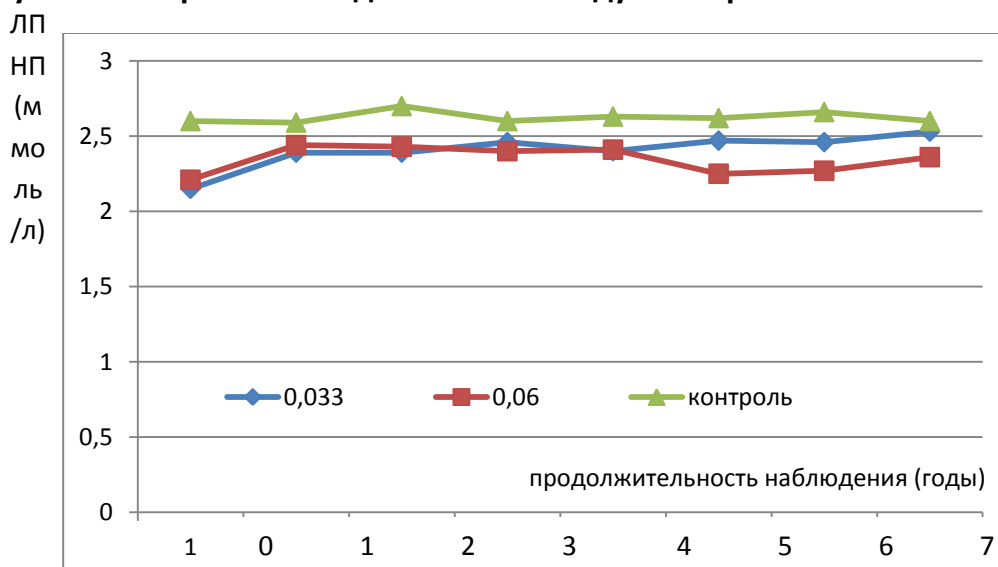


Рисунок 145. ЛПНП (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

Аналогично общему холестерину, концентрации ЛПНП в дозовых группах находились на более низком уровне, чем контроле, однако достоверность различий была выявлена только через 5 и через 6 лет после окончания лечения ГР.

Таким образом, устойчивых различий по сравнению с нелеченым контролем в дозовых группах не наблюдалось. После завершения терапии ГР в группе 0,033 у одного мужчины стало периодически выявляться повышение концентрации ЛПНП. В группе 0,060 за все время наблюдения пациентов с повышенными значениями ЛПНП не было, тогда как в группе контроля их количество составляло 0 – 2 человека.

ЛПВП. На момент окончания лечения ГР, различий в уровне ЛПВП между пациентами получавшими и не получавшими терапию не было.

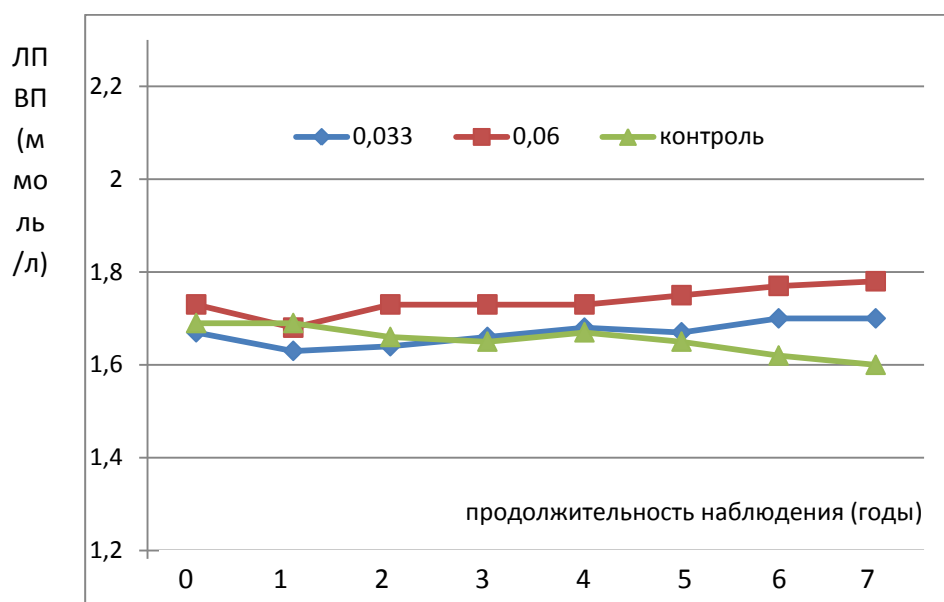


Рисунок 146. ЛПВП (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

Отсутствие различий между дозовыми группами и контролем сохранялось почти на протяжении всего времени наблюдения (рис. 146). Через 6 и через 7 лет наблюдения была отмечена разница между группами: общей, после терапии ГР и контролем и между группой 0,060 и контролем, в контрольной группе концентрации ЛПВП оказались достоверно ниже, чем в дозовых (Приложение,

табл.56). Таким образом, устойчивых значимых различий между пациентами получавшими и не получавшими ГР в течение 7 лет после достижений конечного роста выявлено не было.

Коэффициент атерогенности. По данному коэффициенту на момент начала наблюдения (окончания терапии гормоном роста) имелись различия между группами: общей группы после терапии и контролем и группой 0,060 и контролем (Приложение, табл.57). Через 1 год наблюдения достоверность данных различий пропала (рис. 147), однако в процессе дальнейшего наблюдения отмечалась устойчивая разница между дозой группой 0,060 и контролем, где коэффициент атерогенности был выше. В группе 0,033 коэффициент атерогенности был несколько ниже, чем в контрольной группе, однако различия достоверности не имели. Значимых различий между группами 0,033 и 0,060 по данному коэффициенту за все время наблюдения выявлено не было.

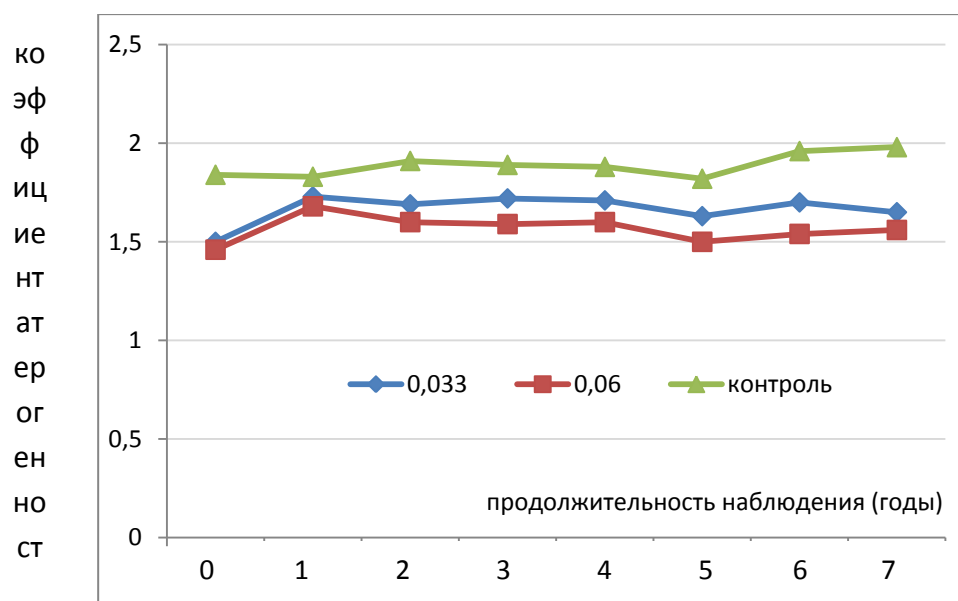


Рисунок 147. Коэффициент атерогенности (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

Среди пациентов, длительно получавших терапию ГР, на момент ее окончания не было ни одного, у кого коэффициент атерогенности превысил бы референсное значение, тогда как в группе контроля доля таких составила 9,52% (N = 2). В процессе дальнейшего наблюдения, у одного молодого мужчины из группы 0,033

дважды было выявлено повышение КА. В группе 0,060 КА у всех наблюдаемых молодых взрослых находился в пределах нормальных значений. В группе контроля доля лиц с повышенным КА колебалась от 4,76% до 9,52% (от 1 до 2 пациентов).

Метаболический индекс. На момент начала наблюдения (окончания терапии гормоном роста) по МИ имелись различия между группами: общей группой после терапии и контролем и группой 0,060 и контролем (Приложение, **табл.57**). При последующем наблюдении уровень МИ в дозовых группах, особенно в группе 0,060, был несколько ниже, чем в контрольной (**рис.148**), однако достоверности эти различия достигли через 3, 6 и 7 лет после начала наблюдения. За все время наблюдения различий между дозовыми группами по данному индексу получено не было. Следует отметить, что у всех пациентов, как получавших в детстве ГР, так и у не получавших, МИ на протяжении всех 7 лет наблюдения оставался в пределах нормальных значений.

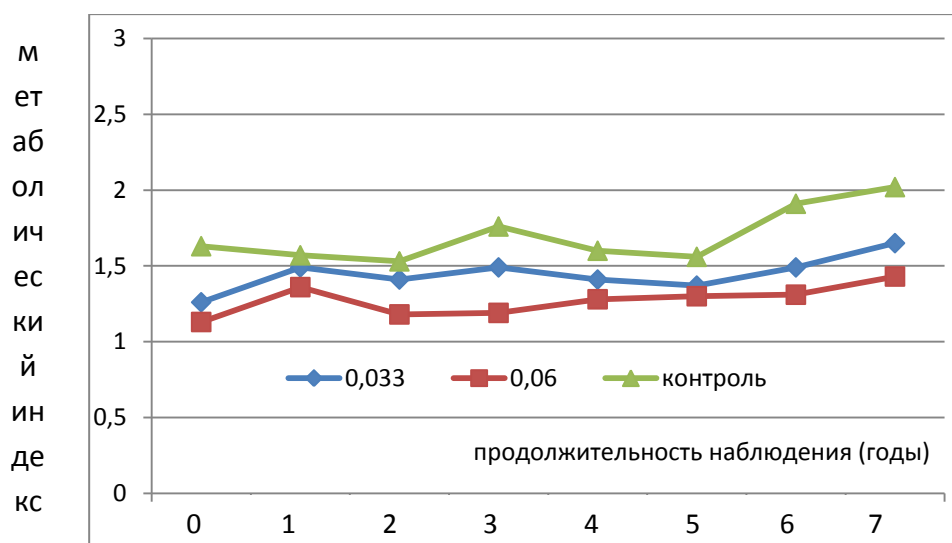


Рисунок 148. Метаболический индекс (средняя) у молодых взрослых с ЗВУР, получавших и не получавших терапию ГР в детстве по поводу низкорослости

На сегодняшний день имеются лишь единичные длительные наблюдения за состоянием молодых взрослых с ЗВУР, длительно получавших терапию соматропином в детстве. Контролируемые показатели, в частности общий холестерин у людей, длительно получавших ГР в детстве оказался ниже по

сравнению с нелеченым контролем [122]. В целом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности терапии гормоном у низкорослых детей с ЗВУР [113, 171, 295, 320]. Тем не менее, всеми авторами подчеркивается необходимость проведения дальнейших длительных кропотливых наблюдений за большими когортами детей на фоне, и особенно за совершеннолетними после прекращения терапии гормоном роста.

Результаты проведенного длительного (в течение 7 лет) динамического наблюдения показали, что после окончания терапии гормоном у молодых взрослых с ЗВУР:

- непосредственно после ее завершения наблюдается повышение концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, в результате чего молодые взрослые, получавшие лечение соматропином в детстве, по данным показателям оказываются сопоставимыми с нелеченым контролем. Помимо этого, группы становятся сопоставимыми и по доле пациентов с гиперхолестеринемией. На протяжении всего времени наблюдения достоверных различий по уровню общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов между пациентами, лечившихся в детстве разными дозами гормона роста выявлено не было. В течение 7 лет после окончания терапии у молодых взрослых с ЗВУР значимого повышения концентрации общего холестерина не наблюдалось,
- концентрация ЛПВП оставалась стабильной, не претерпевая значимых изменений, на протяжении всего времени наблюдения. Достоверных различий по уровню ЛПВП между пациентами, лечившимися и не лечившимися в детстве, а также между лечившимися разными дозами соматропина, за время наблюдения выявлено не было,
- за время мониторинга коэффициент атерогенности у подавляющего большинства пациентов находится в пределах референсных значений. Среди леченых пациентов за все время наблюдения только у 1 мужчины дважды было выявлено повышенное значение данного коэффициента. У пациентов, получавших терапию гормоном роста в детстве, особенно в большой дозе, отмечались более

низкие значения коэффициента атерогенности, значимо отличавшие их от нелеченого контроля. За время наблюдения достоверных различий по уровню данного коэффициента между пациентами, лечившимися и не лечившимися гормоном роста в детстве выявлено не было,

- метаболический индекс на протяжении 7 лет наблюдения стабильно находится в пределах референсных значений у всех пациентов. Достоверных различий по уровню метаболического индекса между пациентами, лечившимися и не лечившимися в детстве за время наблюдения не наблюдалось.

9.4 Перенесенные/выявленные за время наблюдения заболевания

За 7 лет наблюдения смертельных случаев, случаев развития онкологических заболеваний как среди леченых, так и среди нелеченых гормоном роста пациентов не зафиксировано.

Среди перенесенных/выявленных серьезных заболеваний за время мониторинга были зафиксированы следующие:

- себорейный дерматит - у женщины без ССР, не получавшей ГР,
- atopическая бронхиальная астма – у мужчины без ССР, получавшего ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут,
- аппендэтомия по поводу гнойного аппендицита – у женщины с ССР, получавшей ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут,
- оперативное лечение гидронефроза, развившегося на фоне пиелэктазии – у мужчины с ССР, не получавший ГР,
- перелом лучевой кости в типичном месте (спортивная травма) – у женщины без ССР, получавшей ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут,
- перелом большой и малой берцовых костей (ДТП) – у мужчины без ССР, получавшего ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут,
- эпилепсия – у мужчины без ССР, не получавшего ГР.

Таким образом, длительное наблюдение за пациентами с ЗВУР свидетельствует о безопасности ростостимулирующей терапии гормоном роста в детстве у данной категории пациентов. За 7 лет наблюдения после ее прекращения случаев развития сахарного диабета не зафиксировано.

Концентрации основных показателей углеводного обмена: концентрации глюкозы и инсулина натощак, уровни гликированного гемоглобина стабильно оставались в пределах нормальных значений и не отличались от контрольной группы. Непосредственно после завершения терапии соматропином наблюдалась нормализация расчетных показателей инсулинорезистентности: снижение индекса HOMA-IR и повышение индексов Caro и QUICKI, что привело к отсутствию различий между лечеными и не лечеными пациентами по данным показателям.

Непосредственно после завершения терапии соматропином наблюдалось повышение концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. На протяжении последующего наблюдения достоверных различий между лечеными и не лечеными гормоном роста пациентами по основным показателям липидного обмена: уровню общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов выявлено не было. Более того, у пациентов, получавших лечение соматропином в детстве, после его завершения, наблюдалась тенденция сохранения коэффициента атерогенности и метаболического индекса на более низких уровнях по сравнению с нелечеными пациентами.

За 7 лет наблюдения смертельных случаев, случаев развития онкологических заболеваний как среди леченых, так и среди нелеченых гормоном роста пациентов не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в течение последних 16 лет проводились разноплановые исследования, направленные на изучение врожденных аномалий развития и сопутствующих состояний, клинко-ауксологических, гормонально-метаболических, а также молекулярно-генетических особенностей, низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития, изучались морфометрические показатели гипоталамо-гипофизарной области, разрабатывались различные подходы к лечению и наблюдению за данной когортой пациентов. Настоящая диссертационная работа проводилась автором в 2003-2019 годы в рамках научного исследования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России «Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития» и стала возможной благодаря тесному взаимодействию всех подразделений ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Детальный анализ течения беременности, впервые в РФ проведенный на большой когорте пациентов, позволил выявить основные неблагоприятные факторы, а также определить частоту их встречаемости у низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития.

Использование в последние годы современных молекулярно-генетических методов, включая геномный импринтинг, дало возможность расширить и систематизировать знания об эпигенетических дефектах, лежащих в основе синдрома Сильвера-Рассела – врожденного заболевания, являющегося одной из причин выраженной задержки внутриутробного развития.

В работе представлены результаты исследований, направленных на изучение клинко-ауксологических и гормонально-метаболических особенностей низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития, обоснованы диагностические подходы у данной категории детей.

Работа содержит результаты всестороннего изучения ростостимулирующей терапии соматропином, включая возможность моделирования ростового скачка с последующей отменой гормона роста, эффективность лечения различными дозами соматропина, результаты конечного роста на фоне длительной непрерывной терапии гормоном роста, а также без нее. В работе представлены данные длительного (в среднем в течение 7 лет) непрерывного мониторинга основных гормонально-метаболических показателей на фоне проводимой ростостимулирующей терапии соматропином, а также длительного (в течении 7 лет) непрерывного наблюдения за ними после завершения данного лечения.

Представленная работа базируется на комплексном обследовании 321 низкорослого ребенка (163 мальчика/158 девочек), имевшего в анамнезе задержку внутриутробного развития и родившегося с низкими показателями массы и/или длины тела. У 144 детей был диагностирован синдром Сильвера-Рассела, 177 детей фенотипических признаков данного синдрома не имели.

Анализ 316 беременностей, среди которых 4 оказались многоплодными: 3 двойни и 1 тройня (все дети с ССР были рождены от одноплодных беременностей) показал, что патологическое течение наблюдалось в подавляющем большинстве случаев - 73,4%, без достоверной разницы между детьми с и без ССР: 72,2% и 74,4%, соответственно. Среди неблагоприятно протекавших беременностей наиболее часто наблюдались фето-плацентарная недостаточность (гипотрофия плода) - 76,3% случаев, с одинаковой частотой в группах без и с ССР, а также угроза прерывания беременности – 52,6% случаев, угроза прерывания беременности у детей без ССР наблюдалась в 2 раза чаще, чем при ССР: 70,3% и 30,8%, соответственно.

Анализ весо-ростовых показателей при рождении выявил сочетанный дефицит массы и длины тела при рождении у большинства (74,0%) низкорослых детей с ЗВУР, изолированный дефицит массы тела - у 21% детей, изолированный дефицит длины тела - у абсолютного меньшинства – 5,0%. Различий по частоте встречаемости при рождении низких весо-ростовых показателей между детьми с и

без ССР, а также между мальчиками и девочками не выявлено. Дети с ССР при рождении имеют значительно меньшую массу тела, меньший SDS массы тела, меньшую длину тела и меньший SDS длины тела по сравнению с детьми без ССР. По ИМТ и SDS имт достоверных различий между ними не выявлено.

Накопленные знания свидетельствуют о том, что задержка внутриутробного развития – это не только проблема роста, но сложное состояние, включающее комплекс проблем развития и созревания практически всех органов и систем организма, обуславливающий спектр фенотипических особенностей, врожденных аномалий и сопутствующих состояний, присущих данной группе детей.

Комплексный анализ врожденных пороков и аномалий развития, а также приобретенных сопутствующих заболеваний показал, что среди низкорослых детей с ЗВУР различные пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) наблюдались в 16.51% случаев, у детей с ССР чаще, чем у детей без данного синдрома: 23.61% и 10.73%, соответственно. Среди пороков развития почек и ЧЛС наиболее частой патологией развития оказалась врожденная пиелозктазия, имевшаяся в 13.08% случаев.

Проведенный скрининг на врожденные аномалии сердца у низкорослых детей с ЗВУР тяжелых пороков развития не обнаружил. Выявлены: ООО с частотой, соответствующей общепопуляционной - 22.12%; ДАК – 4.67% с повышенной частотой встречаемости у детей без ССР – 6.78% по сравнению с детьми с ССР – 2.08%, ДМЖП – 4.05% с частотой выше популяционной, особенно у детей без ССР – 5.65% по сравнению с детьми с ССР – 2.08%. Остальные аномалии наблюдались в единичных случаях. Более высокая частота встречаемости пороков сердца у детей без ССР, может свидетельствовать о влиянии неблагоприятного течения беременности.

Частота встречаемости крипторхизма у низкорослых мальчиков с ЗВУР, родившихся доношенными, оказалась значительно выше популяционной и составила 15,34%. Высокая частота крипторхизма отмечалась в обеих группах мальчиков, синдромальной и не синдромальной. Одним из определяющих

факторов высокой частоты крипторхизма у обследованных детей могут быть гормональные нарушения, гормональная незрелость или гормональная недостаточность, обусловившие, в итоге, задержку внутриутробного развития и непосредственно влияющие на процесс опущения яичек. Высокий процент крипторхизма у детей старше 2-летнего возраста свидетельствует о том, что по всей вероятности, гормональные сдвиги, возникшие во время внутриутробного развития, сохранились, и в постнатальном периоде, обусловив с одной стороны, отсутствие опускания яичек, а с другой – спонтанное, в первые месяцы жизни ребенка, ускорение в росте.

Среди девочек аномалия развития половых органов встретилась лишь в одном случае: у девочки без ССР выявлена аплазия матки и 2/3 верхних отделов влагалища - редкая врожденная аномалия, описанная в литературе как синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера.

Из эндокринных нарушений у низкорослых детей с ЗВУР в 6,23% случаев выявлен хронический аутоиммунный тиреоидит, что сравнимо с общепопуляционной распространенностью, у девочек частота ХАИТ наблюдался в 3 раза выше, чем у мальчиков: 9,49% и 3,07%, соответственно. Различий по частоте встречаемости ХАИТ между группой без и с ССР не выявлено. Других заболеваний эндокринной системы в группе обследованных детей выявлено не было.

Среди аномалий развития соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата наиболее часто наблюдались дисплазия тазобедренных суставов (в анамнезе) – 5.61% и паховая грыжа 6.54% случаях. Частота встречаемости паховой грыжи у обследованных детей оказалась сопоставимой с общепопуляционной. Паховая грыжа у мальчиков наблюдалась чаще, чем у девочек: 11.66% и 1,27%, соответственно. Частота встречаемости дисплазии тазобедренных суставов оказалась выше у детей без ССР по сравнению с детьми с ССР: 8.47% и 2.08%, соответственно; у девочек выше, чем у мальчиков: 8.86% и 2.45%, соответственно. Более высокая частота дисплазии тазобедренных суставов у низкорослых детей с ЗВУР по сравнению с популяционной (0.6-3.8%), особенно в группе без ССР, может

быть обусловлена неблагоприятным течением беременности, в конечном итоге, приведшем к гипотрофии плода и незрелости его органов, в частности - незрелости тазобедренных суставов.

У обследованных детей случаев бронхо-легочной дисплазии выявлено не было, что вероятно, объясняется отсутствием в исследовании недоношенных детей.

Психо-неврологические проблемы у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР наблюдались в высоком проценте случаев – 66,04%. По сравнению с общей детской популяцией низкорослые дети с ЗВУР имели повышенную частоту развития ДЦП, эписиндрома и синдрома гипервозбудимости. Последний наиболее характерен для синдрома Сильвера-Рассела (наблюдается в 74,31% случаев).

Исследование зрительного анализатора в группе низкорослых детей с ЗВУР выявило наличие косоглазия в 10.59% случаев и частичную атрофию зрительного нерва - 1,87%. Различий между мальчиками и девочками, детьми с и без ССР не наблюдалось. Повышенная частота косоглазия у обследованных детей, вероятно, связана с неблагоприятным течением беременности и гипоксией плода. Помимо этого, ДЦП и эписиндром, наблюдавшиеся в группе низкорослых детей с ЗВУР также могли повлиять на общую частоту косоглазия: у 7 детей имелось сочетание ДЦП и косоглазия, из них у 4 – сочетание ДЦП, косоглазия и частичная атрофия зрительного нерва, у 2 – эписиндром и косоглазие. У 5 детей имелась двусторонняя атрофия зрительного нерва, из них у 4 детей - сочетание с ДЦП и косоглазием. Считается, что ЧАЗН у детей в подавляющем большинстве случаев носит врожденный характер и является следствием разнообразных патологических процессов по время внутриутробного развития.

Основными жалобами родителей низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, при первом посещении эндокринолога были жалобы на отставание в росте (100%), плохой аппетит или его отсутствие (77.6%), низкие прибавки в массе тела (73.2%), гиперактивность (65.1%).

У подавляющего большинства детей (86,0%) отставание в росте наблюдалось с первого месяца жизни, у детей без ССР в 79,7% случаев, у детей с ССР - 89,6%. В остальных случаях начало отставания в росте было несколько позднее, однако к 12-месячному возрасту дефицит роста наблюдался у всех детей (100%), даже тех, кто при рождении отставал только по массе тела.

При первом обращении к эндокринологу по поводу отставания в росте хронологический возраст детей составил $3,79 \pm 2,28$ лет, без значимых гендерных различий. Однако, временной интервал между первым обращением к эндокринологу и верификацией диагноза у мальчиков был значительно меньше, чем у девочек, что в конечном итоге, привело к более ранней верификации диагноза у лиц мужского пола. На момент диагностики мальчики имели меньшее отставание в росте и большую скорость роста по сравнению с девочками. Данные гендерные различия, вероятно, обусловлены большей значимостью для социальной адаптации лиц мужского пола адекватного физического развития, что объясняет большую обеспокоенность родителей и большую настороженность врачей в отношении мальчиков.

При первом обращении к эндокринологу дети с ССР были достоверно младше детей без ССР: $3,30 \pm 2,24$ года и $4,19 \pm 2,23$ года, соответственно. На момент диагностики причины низкорослости дети с ССР также оказались младше детей без ССР несмотря на то, что временной интервал между первым обращением к эндокринологу и верификацией диагноза у них был больше ($1,53 \pm 1,41$ года и $1,37 \pm 1,71$ года, что вероятно, обусловлено дополнительным временем, затраченным на генетическое консультирование и в ряде случаев - молекулярно-генетическую диагностику), чем у детей без ССР. На момент верификации диагноза дети с ССР имели значительно большее отставание в росте: $-3,27 \pm 0,75$ и $-2,92 \pm 0,54$ и меньшую скорость роста: $-1,40 \pm 0,75$ и $-0,89 \pm 0,73$ по сравнению с детьми без ССР. Помимо значительного отставания в росте дети с синдромом Сильвера-Рассела имели характерные фенотипические особенности: в 43.75% - асимметрия тела (выявлена только у детей с ССР), с равной частотой у мальчиков и девочек, соотношение участия правой и левой сторон в формировании асимметрии тела

1:1; в 100% - клинодактилия V пальцев кистей (без ССР – в 19.21%); 70,14% - большой выступающий лоб (без ССР - в 10.17%); в 77.08% - гипоплазия нижней челюсти (без ССР – в 7.34%); в 82.64% - «треугольное» лицо (без ССР – в 6.32%); в 61.82% - неправильный рост зубов (без ССР – в 14.69%); в 59.72% - тонкие губы (без ССР – в 7.34%); в 36.81% - опущенные уголки рта (без ССР – в 8.47%); в 47.92% - «готическое» нёбо (без ССР – в 17.51%); в 20.14% - эпикант (без ССР - в 7.91%) и в 8.33% случаев - птоз век (без ССР – в 2.26%).

Изучение **скорости костного созревания** у низкорослых детей с ЗВУР выявило отставание костного возраста от хронологического на $1,92 \pm 0,69$ года, при этом достоверных различий между мальчиками и девочками, детьми с и без ССР не наблюдалось. Отмечена обратная корреляция между хронологическим возрастом ребенка и дельтой хронологический – костный возраст: чем старше ребенок, тем меньше различия между костным и хронологическим возрастами. Таким образом, с возрастом у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР, наблюдается спонтанная прогрессия костного созревания, которая к началу полового развития приводит к нивелированию отставания костного возраста, а зачастую - к опережению хронологического, при этом отставание в росте сохраняется.

Оценка **времени начала и продолжительности полового развития** показала, что средний хронологический возраст на момент начала пубертата у низкорослых детей с ЗВУР составляет $11,42 \pm 1,12$ лет. Как и в общей популяции здоровых детей, девочки вступают в период полового развития раньше, чем мальчики: $11,14 \pm 1,42$ лет и $11,65 \pm 0,76$ лет, соответственно. Для детей с ССР характерно более раннее начало полового развития по сравнению с детьми без ССР, после начала пубертата у девочек с ССР менархе наступает раньше, чем у девочек без данного синдрома: временной интервал от начала полового развития до менархе у девочек с и без ССР составил $2,10 \pm 0,21$ лет и $2,30 \pm 0,22$ лет, соответственно.

В работе впервые представлены **показатели спонтанно достигнутого конечного роста** низкорослых детей с ЗВУР в Российской популяции. Полученные данные свидетельствуют о выраженном отставании конечного роста анализируемой

когорты пациентов по сравнению с их средне-родительским ростом. Конечный достигнутый рост мужчин составил $157,95 \pm 3,91$ см ($SDS_{\text{кдр}}: -2,52 \pm 0,59$), что значительно меньше их средне-родительского роста: $173,95 \pm 4,63$ см ($SDS_{\text{срр}}: -0,16 \pm 0,73$). Конечный достигнутый рост у женщин составил $143,07 \pm 4,67$ см ($SDS_{\text{кдр}}: -3,23 \pm 0,79$), что также значительно ниже показателей CPP: $159,43 \pm 5,90$ см ($SDS_{\text{срр}}: -0,46 \pm 1,01$). Женщины достигли худших показателей конечного роста по сравнению с мужчинами: $SDS_{\text{кдр}}$ у них был значимо ниже: $-3,23 \pm 0,79$ и $-2,52 \pm 0,59$, соответственно, а дельта между $SDS_{\text{срр}}$ и $SDS_{\text{кдр}}$ - достоверно больше: $2,77 \pm 0,93$ и $2,35 \pm 0,69$, соответственно. Пациенты с CCP имели более низкие показатели конечного роста по сравнению с пациентами без CCP: их $SDS_{\text{кдр}}$ оказался значимо меньше: $-2,96 \pm 0,82$ и $-2,69 \pm 0,69$, соответственно, а дельта между $SDS_{\text{срр}}$ и $SDS_{\text{кдр}}$ - достоверно больше: $17,96 \pm 4,71$ и $14,25 \pm 3,60$ см, соответственно. Выявленные прямые корреляции хронологического возраста начала пубертата с КДР и $SDS_{\text{кдр}}$, хронологического возраста менархе с КДР и $SDS_{\text{кдр}}$ подтверждают факт влияния полового развития на результаты конечного роста у низкорослых детей с ЗВУР.

Патофизиология неадекватного постнатального ускорения роста у низкорослых детей с ЗВУР недостаточно изучена, кроме того она может быть различной, поскольку группа низкорослых детей с ЗВУР является гетерогенной [46, 188, 245]. По всей видимости, различные аномалии оси СТГ-ИФР, а также их сочетание, могут быть причиной низкорослости у данной категории детей и следствием различных причин ЗВУР.

Анализ [состояния оси СТГ-ИФР](#) у низкорослых детей с ЗВУР показал следующие особенности:

Концентрации ИФР1 находились в широком диапазоне, от 19,5 до 333,6, в косвенном эквиваленте: от -4,35 до 3,49 SD. У большинства детей, значения находились в пределах референсных показателей, средний SDS ИФР1: $-1,03 \pm 1,93$ [медиана: -0,92] соответствовал низко-нормальным значениям.

Характер секреции СТГ и концентраций ИФР1 свидетельствует о существовании различных вариантов парциальных нарушений системы СТГ-ИФР: дефицита СТГ

(19,40%), резистентности к СТГ (26,48%), резистентности к ИФР1 (7,12%). В большинстве случаев (47,0%) установить характер нарушений не удалось.

Для мальчиков характерны более высокие показатели максимально стимулированного СТГ, ИФР1 и SDS ИФР1, что, вероятно, обуславливает их меньшее отставание в росте по сравнению с девочками. Дети с ССР от детей без соответствующего синдрома отличаются большим отставанием в росте и большими базальными концентрациями СТГ при отсутствии различий по ИФР1 и SDS ИФР1. Вероятно, данные особенности объясняются большей частотой встречаемости у таких детей резистентности к ИФР1. По уровням ИФР2 и ИФРСБЗ различия между мальчиками и девочками, детьми с и без ССР выявлены не были, что свидетельствует об их второстепенном значении у данной когорты детей.

Анализ состояния [гипофизарно-тиреоидной системы](#) показал, что для низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе, характерны небольшие размеры щитовидной железы, при этом ее нормальная функция наблюдается у абсолютного большинства – 99,4% детей. Частота ХАИТ у низкорослых детей с ЗВУР сопоставима с общепопуляционной, соотношение мальчиков и девочек с ХАИТ 1:3. Дети с ССР по сравнению с детьми без ССР имеют меньший объем щитовидной железы, для них характерна асимметрия щитовидной железы, что, вероятно, является проявлением гемигипоплазии, типичной для данного синдрома.

В нашей работе, проведенной на большой группе детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, аномалий тиреоидной оси выявлено не было.

Результаты, полученные в данном исследовании показали, что низкорослые дети с ЗВУР имеют нормальные концентрации [утреннего кортизола и пролактина](#). Группа детей с ССР отличается более высокими значениями кортизола и пролактина. Между уровнем пролактина и хронологическим возрастом наблюдается положительная корреляция.

Общеизвестными на сегодняшний день являются эпидемиологические исследования, свидетельствующие о повышенном риске развития

метаболического синдрома у людей с ЗВУР в зрелые годы их жизни [62-63, 161, 169, 217]. В связи с этим, актуальным является вопрос о необходимости и целесообразности длительного мониторинга таких людей, как группы риска, а с другой – безопасности проведения ростостимулирующей терапии гормоном роста, нуждающихся в ней, поскольку она может усугубить уже имеющиеся метаболические риски. Исследования у данной категории детей крайне немногочисленны, большинство из них затрагивает группу пациентов с ЗВУР вне зависимости от наличия или отсутствия постнатального ростового ускорения в росте. В силу того, что после 2-летнего возраста среди всех детей с ЗВУР низкорослые составляют небольшую долю (8-15%), экстраполировать на них данные всей группы ЗВУР, представляется некорректным. По этой причине в нашем исследовании проведен разноплановый анализ **особенностей**, в том числе **метаболических**, детей с ЗВУР, оставшихся низкорослыми.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерны нормальные показатели глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и низкие, в отличие от детей с ЗВУР, нормализовавших свой рост [111, 359], концентрации базального инсулина. Для детей с ССР характерны более низкие концентрации глюкозы натощак и гликированного гемоглобина.

У большинства детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР (79,6%), ИМТ ниже среднего. Избыточная масса тела отмечена лишь в 2,5% случаев, ожирение не выявлено ни у одного ребенка. Типичным проявлением синдрома Сильвера-Рассела явился выраженный дефицит массы тела: значения ИМТ ниже среднего имели 99,3% детей, в 35,8% случаев дефицит массы тела был экстремальным. Средние показатели ИМТ отмечены лишь в 0,7% случаев, избыточная масса тела у детей с ССР не наблюдалась.

На фоне низкой ИТ, показатели инсулинорезистентности у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, находятся в пределах нормальных значений, однако, в группе с ССР значения индексов инсулинорезистентности

хуже, чем в группе без ССР. Данный факт обусловлен более низким уровнем глюкозы, вероятно вызванным большим дефицитом МТ и отсутствием аппетита у последних.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что для детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, характерной особенностью является дислипидемия (выявлена у 47,17% детей), более часто встречающаяся у лиц мужского пола, а также имеющих ССР; которая в подавляющем большинстве случаев обусловлена низким уровнем ЛПВП или повышенными значениями ХС и ЛПНП. Изменения липидного спектра у мальчиков и детей с ССР носят более глубокий характер.

Анализ уровня **лептина** показал, что, несмотря на дефицит МТ, низкорослые дети с ЗВУР, имеют низкие концентрации лептина в сыворотке. Выявлена сильная прямая корреляция между уровнем лептина и SDS имт. Низкий уровень лептина может быть связан с недостаточным поступлением питательных веществ, что в свою очередь обусловлено крайне низким аппетитом. Дети с ССР, имея значительно более низкую МТ, отличаются от детей без ССР и более низкими концентрациями лептина. По всей видимости, определяющим фактором различий в уровне лептина между группами явился SDS имт.

В результате проведенной магнитно-резонансной томографии у 47 детей (31,97%) были обнаружены различные **морфоструктурные изменения головного мозга**. В 21,77% (N = 32) случаев изменения затрагивали гипоталамо-гипофизарную область, в 0,68% (N = 1) – имелись поражения серого вещества головного мозга, в 7,48% (N = 11) – выявлены изменения белого вещества, в 2,04% (N = 3) имелись МР-признаки сочетанного поражения серого и белого вещества головного мозга.

У большинства обследованных нами низкорослых детей с ЗВУР морфоструктурные изменения головного мозга касались гипоталамо-гипофизарной области, что вероятно, может быть отражением имеющихся аномалий со стороны оси СТГ – ИФР1. Значительных различий по частоте встречаемости между мальчиками и девочками, детьми без и с ССР не выявлено.

Помимо изменений со стороны гипоталамо-гипофизарной области, выявлена патология белого вещества головного мозга, которая, вероятно, является следствием гипоксически-ишемических факторов в перинатальном периоде. Известно, что высокая частота патологии белого вещества головного мозга, а также серого вещества в виде диффузной корково-подкорковой субатрофии больших полушарий встречается у недоношенных и глубоко недоношенных детей. Невысокую частоту выявления данной патологии, можно объяснить фактом доношенности обследованных детей. У доношенных детей, как описано в литературе, частота встречаемости патологии головного мозга значительно меньше, а ее тяжесть легче по сравнению с недоношенными [64, 301].

Выявленные МР-изменения головного мозга, вероятно, являются морфологической основой высокого процента неврологической патологии, наблюдаемой у низкорослых детей с задержкой внутриутробного развития.

Одной из причин выраженной задержки внутриутробного развития является синдром Сильвера-Рассела – единственный синдром, традиционно включаемый в группу ЗВУР. В работе впервые в РФ определена частота встречаемости основных молекулярных дефектов, обуславливающих развитие ССР: материнской однородительской дисомии хромосомы 7 (мОРД7) и аномалии региона 11p15, заключающейся в нарушении метилирования *H19*.

Частота встречаемости детей с нарушениями метилирования *H19* оказалась значительно выше, чем с мОРД7 (47,54% и 9,84%, соответственно). Различий по SDS МТ и SDS длины тела при рождении между пациентами с гипометилированием *H19* и мОРД7 выявлено не было. Проблемы с питанием хорошо известны и относятся к большому признаку ССР. Трудности с кормлением испытывали родители всех детей (100%), которым было проведено молекулярно-генетическое тестирование.

Каких-либо различий по частоте характерных для ССР фенотипических признаков между молекулярными подгруппами не наблюдалось, за исключением асимметрии тела, которая чаще наблюдалась у детей с нарушением

метиляции *H19*. Данная особенность, которая наблюдалась и в других исследованиях [65, 155, 200, 271], может быть отражением мозаицизма гипометиляции на тканевом уровне [285].

В 42,62% случаев (у 26 пациентов) с клиническим диагнозом ССР основной молекулярный дефект остался неизвестным, что согласуется с зарубежными данными – у 30-40% пациентов молекулярно-генетически верифицировать диагноз не удается [345].

В данной работе определена частота встречаемости различных аллелей гена рецептора гормона у детей с ЗВУР, а также изучена взаимосвязь между делеционным полиморфизмом гена рецептора гормона роста и эффективностью терапии соматропином у детей с ЗВУР в сравнении с аналогичными показателями у детей с соматотропной недостаточностью.

Гомозиготная делеция экзона 3 гена рецептора гормона роста (*d3/d3*) у низкорослых детей с ЗВУР выявлена в 7,14% случаев, несколько больше, чем при ИДГР и МДГА (2,44% и 4,88%, соответственно). Частота встречаемости «дикого» типа гена рецептора гормона роста (*fl/fl*) у детей с ЗВУР составила 57,14% по сравнению с 68,29% и 63,41% при ИДГР и МДГА, соответственно. Принципиальных различий между детьми с ЗВУР и соматотропной недостаточностью по частоте встречаемости различных аллелей гена рецептора ГР выявлено не было.

Влияние делеционного полиморфизма гена рецептора гормона роста на МТ при рождении выявлено не было.

Гипотеза влияния полиморфизма гена рецептора гормона роста на эффективность терапии соматропином у детей с ЗВУР была исследована в группе детей с высокой комплаентностью к лечению. В качестве группы сравнения выбраны дети с соматотропной недостаточностью – нозологией, при которой эффективность терапии гормоном роста максимальная. Эффективность оценивалась в течение первых двух лет лечения, поскольку, они считаются самыми успешными в отношении ростовой динамики. Проведенный анализ значительных различий в

SDS роста, дельте SDS роста между пациентами с различным полиморфизмом гена рецептора ГР как у детей с ЗВУР, так и у детей с ДГР не выявил. Таким образом, влияния полиморфизма гена рецептора ГР на эффективность терапии соматропином в нашем исследовании обнаружено не было.

Данные литературы свидетельствуют о том, что низкорослость у детей, имевших ЗВУР, обусловлена отсутствием спонтанного ускорения в росте в первые годы жизни после рождения, что обусловлено изменениями гормональной оси СТГ-ИФР1. Отсутствие спонтанного ростового скачка не позволяет детям вернуться на свою генетическую кривую роста и иметь нормальный конечный рост. В работе проанализирована [эффективность моделирования ростового скачка с последующей отменой ростостимулирующей терапии при нормализации показателя линейного роста](#). Результатом непрерывной терапии соматропином явилось увеличение скорости роста, SDS скорости роста и, в конечном итоге, нормализация роста в 85,71% случаев уже через 2 года лечения. Средний показатель SDS роста через 2 года терапии соматропином составил: -1,40 по сравнению с исходным: -3,01. Прекращение терапии соматропином привело к снижению скорости роста, что явилось причиной нарастания отставания роста. Таким образом, терапия соматропином у низкорослых детей с ЗВУР способна увеличить темпы роста и нормализовать линейный рост, однако её прерывание после моделирования ростового скачка приводит к снижению темпов роста.

Длительная непрерывная терапия (в среднем $7,64 \pm 2,00$ лет) гормоном роста у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, достоверно улучшает показатели [конечного роста](#), как абсолютные: КДР у мальчиков $167,60 \pm 4,50$ см, у девочек - $156,02 \pm 4,14$ см, что значительно выше КДР в контрольной группе без лечения: $157,95 \pm 3,91$ см и $143,07 \pm 4,67$ см у мальчиков и девочек, соответственно, так и относительные (SDS): $-1,08 \pm 0,68$ у мальчиков и $-1,00 \pm 0,69$ у девочек по сравнению с нелеченым контролем: $-2,52 \pm 0,59$ у мальчиков и $-3,23 \pm 0,79$ у девочек. По сравнению с нелеченым контролем, терапия соматропином значительно уменьшает отставание конечного роста от роста их биологических родителей,

выраженное как в абсолютных: в среднем с 16 до 6 см, так и в относительных значениях: в среднем с 2,54 до 0,94 SD. Δ CPP-КДР: $5,16 \pm 1,53$ см и $6,21 \pm 2,09$ см у мальчиков и девочек, соответственно, по сравнению с контрольными группами: $16,16 \pm 4,58$ см и $15,99 \pm 4,30$ см у мальчиков и девочек, соответственно. Данные изменения наблюдаются как у детей без ССР, так у детей с ССР, у мальчиков и у девочек.

Конечный достигнутый рост у мальчиков на фоне длительной терапии соматропином лучше (меньше отличается от CPP), чем у девочек, у детей без ССР (как у мальчиков, так и у девочек) – лучше по сравнению с детьми с ССР, что вероятнее всего объясняется большей длительностью терапии ГР, обусловленной более поздним началом полового развития у мальчиков и детей без ССР.

Длительная ростостимулирующая терапия соматропином значимо увеличивает показатели конечного роста как при применении дозы 0,033 мг/кг/сут, так и дозы 0,060 мг/кг/сут. При этом наблюдался дозозависимый эффект терапии соматропином на показатели конечного роста: дети, получавшие гормон роста в дозе 0,060 мг/кг/сут достигли роста, минимально отличавшегося от роста их биологических родителей, данные различия как в абсолютном, так и в относительном выражении у них были достоверно меньше, чем у детей, лечившихся соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сут. Тем не менее, двойная разница в дозе гормона роста не приводит к столь же значительным различиям в показателях конечного роста между детьми разных дозовых групп.

Эффективность терапии соматропином у детей с ЗВУР по сравнению с детьми с ДГР значительно ниже. Вместе с тем, при условии раннего начала лечения и высокой комплаентности пациентов различия в показателях конечного роста между детьми с ЗВУР и ДГР оказываются небольшими.

Эффект длительной терапии соматропином на конечный рост низкорослых детей с ЗВУР отрицательно коррелирует с хронологическим и костным возрастом на момент начала лечения, хронологическим возрастом на момент начала пубертата и положительно – с ростом биологических родителей, продолжительностью

лечения и дозой гормона роста. На величину конечного роста не влияют такие показатели, как ИФР1 и SDS ИФР1 на момент начала терапии, базальный, максимальный и средний уровень СТГ на стимуляционной пробе. Помимо этого, нельзя однозначно утверждать, влияют ли на конечный рост показатели массы и длины тела при рождении, поскольку в работе получены лишь слабые отрицательные корреляции и только среди лиц женского пола.

У детей без ССР **половое развитие на фоне ростостимулирующей терапии** гормоном роста начинается в более ранние сроки, чем у детей без ССР без терапии: хронологический возраст на момент вступления в пубертат у мальчиков: $11,48 \pm 0,74$ лет и $12,02 \pm 0,67$ лет, соответственно; у девочек: $10,33 \pm 0,67$ лет и $11,59 \pm 0,83$ лет, соответственно. У девочек без ССР, получавших лечение соматропином, ХВ наступления менархе был меньше, чем у не получавших: $12,50 \pm 0,70$ лет и $13,91 \pm 0,72$ лет, соответственно. Ускоряя наступление полового развития, терапия гормоном роста не влияет на его продолжительность: различия во временном промежутке между началом пубертата и наступлением менархе у девочек с и без ССР получавших и не получавших лечение соматропином отсутствуют. Выявлена отрицательная корреляция между дозой гормона роста и ХВ начала пубертата.

Для оценки **безопасности длительной ростостимулирующей терапии соматропином** низкорослости, обусловленной ЗВУР, на протяжении всего лечения проводился мониторинг гормонального статуса, основных показателей углеводного и липидного обмена по сравнению с нелеченым контролем.

Терапия гормоном роста сопровождается дозозависимым повышением концентрации ИФР1 по сравнению с нелеченым контролем, что обеспечивает ускоренные темпы роста. Доля детей с чрезмерным повышением ИФР1 (> 2 SD) в группе, получавшей соматропин в дозе $0,060$ мг/кг/сут значительно выше, чем в группе $0,033$ мг/кг/сут, в связи с чем, из соображений безопасности, предпочтительно применение расчетной дозы $0,033$ мг/кг/сут.

Концентрации ТТГ, свТ4, утреннего кортизола и пролактина на фоне длительной непрерывной терапии гормоном роста остаются стабильно нормальными на протяжении всего времени наблюдения. Лечение соматропином не влияет на заболеваемость ХАИТ у низкорослых детей с ЗВУР.

На фоне терапии гормоном роста низкорослых детей с ЗВУР:

- случаев развития сахарного диабета не наблюдалось,
- концентрации глюкозы натощак стабильно сохранялись в пределах нормальных значений, не отличаясь между дозовыми группами и контролем,
- наблюдалось дозозависимое повышение уровня HbA1c по сравнению с нелеченым контролем, при этом значения HbA1c оставались в пределах нормальных значений,
- отмечалось дозозависимое значительное повышение концентрации иммунореактивного инсулина, приведшее к изменению уровней индексов инсулинорезистентности (повышению индекса HOMA-IR и снижению индексов Caro и QUICKI), свидетельствующих о повышении инсулинорезистентности.

Влияния длительной терапии гормоном роста на концентрацию лептина и $SDS_{ИМТ}$ у низкорослых детей с ЗВУР выявлено не было. Данный результат, вероятно, обусловлен исходно низкими и сохраняющимися в последующем невысокими концентрациями лептина и низкой массой тела у данной когорты детей.

На фоне терапии гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР:

- наблюдалось значительное снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП без достоверных различий между дозовыми группами, а также снижение числа детей, имеющих повышенные концентрации как холестерина, так и ЛПНП,

- наблюдалось отсутствие изменений концентрации ЛПВП между дозовыми группами и контролем, тем не менее, в дозовых группах наблюдалось уменьшения доли детей, имеющих сниженные концентрации ЛПВП,
- отмечалось значительное снижение концентрации триглицеридов без достоверных различий между дозовыми группами,
- наблюдалось значительное снижение коэффициента атерогенности и уменьшение доли детей с повышенным индексом атерогенности,
- отмечалось снижение метаболического индекса по сравнению с контрольной группой без достоверных различий между дозовыми группами.

С целью оценки состояния здоровья молодых взрослых, длительно непрерывно получавших и не получавших ростостимулирующую терапию гормоном роста, был проведен мониторинг гормонального статуса, основных показателей углеводного и липидного обмена.

Длительное наблюдение за молодыми взрослыми с ЗВУР после завершения терапии гормоном роста по поводу низкорослости показало отсутствие принципиальных различий в уровне ТТГ, свТ4, а также заболеваемости ХАИТ между получавшими и не получавшими терапию гормоном роста.

Непосредственно после ее завершения наблюдалось:

- снижение и нормализация концентрации инсулина натощак у пациентов, получавших в детстве большую дозу гормона роста, нивелирование различий по сравнению с нелеченым контролем и стойкое сохранение инсулина натощак в пределах нормальных значений на протяжении всего последующего времени наблюдения,
- нормализация показателей, свидетельствующих о снижении инсулинорезистентности - снижение индекса HOMA-IR и повышение индексов Саго и QUICKI,

- повышение концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, в результате чего молодые взрослые получавшие лечение соматропином в детстве по данным показателям оказались неразличимыми с нелеченым контролем, а группы - сопоставимыми по доле пациентов с гиперхолестеринемией. В течение последующих лет после окончания терапии соматропином у молодых взрослых с ЗВУР значимого повышения концентрации общего холестерина не наблюдалось.

На протяжении последующего наблюдения наблюдалось:

- отсутствие различий в уровне ТТГ, свТ4, а также заболеваемости ХАИТ между получавшими и не получавшими лечение,
- сохранение концентрации глюкозы натощак в пределах нормальных значений, без различий с нелеченым контролем,
- сохранение стабильно нормальными уровней HbA1c на протяжении всего периода наблюдения, без различий с нелеченой контрольной группой,
- сохранение концентраций ЛПВП стабильно нормальными на протяжении всего времени наблюдения, без различий между получавшими и не получавшими соматропин в детстве, а также между лечившимися разными дозами соматропина,
- сохранение коэффициента атерогенности в пределах референсных значений у подавляющего большинства пациентов, без различий между лечившимися и не лечившимися гормоном роста в детстве,
- сохранение у всех пациентов стабильно нормальными значений метаболического индекса, без различий между получавшими и не получавшими соматропин в детстве,
- отсутствие случаев развития сахарного диабета, онкологических заболеваний или иных серьезных заболеваний как среди леченых, так и среди нелеченых гормоном роста пациентов,
- отсутствие смертельных случаев за все время наблюдения.

Длительное наблюдение за пациентами с ЗВУР свидетельствует о безопасности ростостимулирующей терапии гормоном роста в детстве у низкорослых детей с ЗВУР. Концентрации основных показателей углеводного обмена: концентрации глюкозы и инсулина натощак, уровни гликированного гемоглобина стабильно оставались в пределах нормальных значений и не отличались от контрольной группы. Непосредственно после завершения терапии соматропином наблюдалась нормализация расчетных показателей инсулинорезистентности: снижение индекса HOMA-IR и повышение индексов Caro и QUICKI, что привело к отсутствию различий между лечеными и не лечеными пациентами по данным показателям.

Непосредственно после завершения терапии соматропином выявлено повышение концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. На протяжении последующего наблюдения достоверных различий между лечеными и не лечеными гормоном роста пациентами по основным показателям липидного обмена: уровню общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов выявлено не было. Более того, у пациентов, получавших лечение соматропином в детстве, после его завершения, наблюдалась тенденция сохранения коэффициента атерогенности и метаболического индекса на более низких уровнях по сравнению с нелечеными пациентами.

В течение 7 лет после завершения терапии гормоном роста смертельных случаев, случаев развития сахарного диабета, онкологических заболеваний как среди леченых, так и среди нелеченых гормоном роста пациентов не зафиксировано.

ВЫВОДЫ

1. Отставание в росте у подавляющего большинства детей с ЗВУР (86,0%) наблюдается с 1 месяца жизни, скорость роста у детей с синдромом Сильвера-Рассела достоверно ниже. Отсутствие постнатального ростового скачка, приводящее к низкому конечному росту обусловлено различными повреждениями оси СТГ-ИФР1 (парциальным дефицитом СТГ, парциальной резистентностью к СТГ, парциальной резистентностью к ИФР1).

В Российской популяции конечный рост детей с ЗВУР значительно меньше их генетически-прогнозируемого роста:

мужчины - 158,0 см (SDS кдр: -2,5) против 174,0 см (SDS сpp: -0,2)

женщины - 143,1 см (SDS кдр: -3,2) против 159,4 см (SDS сpp: -0,5).

Выявлена прямая корреляция между хронологическим возрастом начала пубертата и КДР ($r = 0,7054$, $p = 0,000$), подтверждающая факт влияния времени начала полового развития на конечный рост детей с ЗВУР.

2. Выявлены особенности темпов костного созревания у низкорослых детей с ЗВУР: для детей дошкольного возраста характерно отставание костного возраста от хронологического, впоследствии наблюдается спонтанная прогрессия костного созревания, которая к началу полового созревания приводит к нивелированию отставания, а часто - к опережению костного возраста. Для детей с синдромом Сильвера-Рассела характерно более раннее начало полового развития по сравнению с детьми без ССР: хронологический возраст на момент начала пубертата у мальчиков: $11,28 \pm 0,70$ и $12,02 \pm 0,67$ лет, соответственно, у девочек: $10,67 \pm 1,70$ и $11,59 \pm 0,83$ лет, соответственно.
3. Для достижения максимально возможного конечного роста детям с ЗВУР целесообразна рано начатая (не позднее 5-6 летнего возраста), непрерывная, длительная (до достижения конечного роста) терапия гормоном роста. Лечение соматропином:
 - нормализует рост у большинства детей (85,7%) уже через 2 года терапии;
 - улучшает темпы роста, нормализуя показатели конечного роста, которые составляют: у мальчиков - $167,6 \pm 4,5$ см, у девочек - $156,0 \pm 4,1$ см, что значительно выше роста детей с ЗВУР без лечения: $158,0 \pm 3,9$ см и $143,1 \pm 4,7$ см, соответственно.
 - эффективность терапии соматропином у детей с ЗВУР ниже, чем у детей с ДГР, даже при условии раннего начала лечения;

- имеется дозозависимый эффект: SDS конечного роста детей, получавших гормон роста в дозе 0,060 мг/кг/сут выше ($p = 0,040965$), а дельта CPP – КДР ($p = 0,000272$) и дельта SDS сpp – SDS кдр ниже ($p = 0,001265$), чем у детей, лечившихся соматропином в дозе 0,033 мг/кг/сут.

4. Эффект длительной терапии соматропином детей с ЗВУР зависит от:

- хронологического и костного возраста на момент начала лечения;
- хронологического возраста на момент начала пубертата
- роста биологических родителей;
- продолжительности терапии гормоном роста;
- дозы гормона роста

Конечный рост не зависит от уровня ИФР1 и SDS ИФР1 на момент начала терапии, базального, максимального и среднего уровней СТГ на стимуляционной пробе.

5. Длительная терапия соматропином у низкорослых детей с ЗВУР сопровождается значительным повышением ИФР1, по сравнению с нелеченым контролем ($p = 0,000000$), обеспечивая ускоренные темпы роста. На фоне терапии гормоном роста наблюдается снижение концентрации общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности и метаболического индекса. Лечение соматропином вызывает дозозависимое повышение иммунореактивного инсулина, изменение уровней индексов инсулинорезистентности (повышение индекса HOMA-IR и снижение индексов Caro и QUICKI), свидетельствующих о повышении инсулинорезистентности. Терапия гормоном роста не влияет на концентрации ТТГ, свТ4, кортизола, пролактина, лептина, на показатели SDS имт.

6. Впервые проведенное в РФ длительное (7-летнее) наблюдение за пациентами с ЗВУР после прекращения лечения показало безопасность ростостимулирующей терапии гормоном роста:

- Случаев развития сахарного диабета не зафиксировано.

- Не выявлено нарушений уровней тиреоидных гормонов, показателей углеводного и липидного обменов.
 - После окончания лечения соматропином наблюдается снижение и нормализация уровней ИФР1, иммунореактивного инсулина и уровней индексов инсулинорезистентности.
 - Летальных случаев, случаев развития онкологических заболеваний и сахарного диабета как среди леченых, так и среди нелеченых гормоном роста пациентов не зафиксировано.
7. Впервые в РФ определена частота эпигенетических аномалий, лежащих в основе синдрома Сильвера-Рассела: нарушения метилирования *H19* региона 11p15 встречается в 47,5%, материнская однородительская дисомия хромосомы 7 - 9,8%. Частота встречаемости фенотипических признаков (кроме асимметрии тела), одинакова при обоих молекулярно-генетических дефектах, что отражает мозаицизм гипометилирования на тканевом уровне. Впервые в РФ определена частота встречаемости различных аллелей гена рецептора гормона у детей с ЗВУР: «дикий» тип гена рецептора гормона роста (*fl/fl*) встречается в 57,1% случаев, гомозиготная делеция экзона 3 гена рецептора гормона роста (*d3/d3*) - в 7,1% случаев.
 8. Патологическое течение беременности при задержке внутриутробного развития наблюдается в подавляющем большинстве случаев - 73,4%, с равной частотой у детей с синдромом Сильвера-Рассела и без него. Наиболее частыми являются фето-плацентарная недостаточность - 76,3 % (с равной частотой у детей с и без синдрома Сильвера-Рассела) и угроза прерывания беременности – 52,6 % (при синдроме Сильвера-Рассела в 2 раза чаще).
 9. При рождении большинство детей (74 %) имеет сочетанный дефицит массы и длины тела, изолированный дефицит массы тела – 21 %, изолированный дефицит длины тела - 5 %. Частота встречаемости низких весо-ростовых показателей у детей с и без синдрома Сильвера-Рассела одинакова. Масса и длина тела при рождении при синдроме Сильвера-Рассела меньше.
 10. Частота встречаемости врожденных пороков у детей со ЗВУР выше общепопуляционной:

- пороки почек и чашечно-лоханочной системы встречаются у 16.5 % детей (при синдроме Сильвера-Рассела в 2 раза чаще). Наиболее частая аномалия развития - врожденная пиелэктазия (18.1 %);
- аномалии развития сердца - у 33% детей (открытое овальное окно -22,0 %, двустворчатый аортальный клапан – 4.7 %, дефект межжелудочковой перегородки – 4,0 %, стеноз легочной артерии – 1,3 %; стеноз устья аорты – 0,9 %);
- крипторхизм встречается у 15,3% мальчиков (одинаково часто при синдроме Сильвера-Рассела и без него).

11. На большой популяции детей впервые в Российской популяции определена частота встречаемости фенотипических признаков при синдроме Сильвера–Рассела:

- клинодактилия V пальцев кистей - 100%,
- асимметрия тела – 43.8%,
- большой выступающий лоб – 70,1%,
- гипоплазия нижней челюсти –77.1%,
- «треугольное» лицо –82.6%,
- неправильный рост зубов - 61.8%,
- тонкие губы – 59.7%, опущенные углы рта – 36.8% случаев.

12. Для всех детей с ЗВУР, вне зависимости от возраста, характерен дефицит массы тела, нормальные показатели глюкозы натощак, кортизола, пролактина, гликированного гемоглобина и низкие концентрации базального инсулина. Несмотря на низкую массу тела, дети с ЗВУР имеют низкие концентрации лептина ($2,8 \pm 1,7$), что связано с недостаточным поступлением питательных веществ на фоне крайне плохого аппетита.

13. Отличительной особенностью низкорослых детей с ЗВУР является дислипидемия (47,2%), в большинстве случаев обусловленная низким уровнем ЛПВП. Несмотря на большой дефицит массы тела у детей с синдромом Сильвера-Рассела, концентрации ЛПВП у них ниже ($p =$

0,000104), а коэффициент атерогенности ($p = 0,020708$) и метаболический индекса - достоверно выше ($p = 0,000288$).

14. У каждого третьего ребенка с ЗВУР имеются морфоструктурные изменения головного мозга (32,0%): в 21,8% случаев - гипоплазия аденогипофиза, в 10,2% - МР-признаки поражения белого и/или серого вещества головного мозга (кисты белого вещества, гипоплазия мозолистого тела, частичная атрофия зрительного нерва, очаги демиелинизации, диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий и гетеротопия серого вещества).
15. Психо-неврологические нарушения имеются у большинства низкорослых детей с ЗВУР (66.0%). Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС обуславливает высокую частоту развития ДЦП (4.4 %), эписиндрома (1.6%), страбизма (10.6 %) и синдрома гипервозбудимости (54.8 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии в семье случаев рождения детей с задержкой внутриутробного развития (мать, отец, братья, сестры) необходим тщательный контроль за течением беременности и исключение возможных факторов риска у беременных женщин.
2. При наличии характерного фенотипа (у детей с подозрением на синдром Сильвера-Рассела) для верификации диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического исследования - исследование региона 11p15 (выявление нарушения метилирования *H19*) и поиск материнской однородительской дисомии хромосомы 7.
3. Диагностическими критериями низкорослости у детей с ЗВУР является SDS роста < -2.0 для соответствующего возраста и пола при хронологическом возрасте старше 2-х лет. Поскольку «низкорослость, обусловленная ЗВУР», является диагнозом исключения, в ходе комплексного обследования

- ребенка, необходимо исключить все другие возможные причины низкорослости, в том числе СТГ-дефицит.
4. Вопрос о целесообразности терапии гормоном роста должен решаться совместно - детским эндокринологом и родителями ребенка. При этом необходимо исключить противопоказания и оценить потенциальную эффективность (хронологический и костный возраст на момент начала лечения, возможную продолжительность лечения, рост биологических родителей, наличие/отсутствие ССР).
 5. Всем пациентам с низкорослостью, обусловленной ЗВУР, перед началом терапии гормоном роста необходимо проведение МР-томографического исследования головного мозга для исключения наличия объемных образований и оценки тяжести врожденных аномалий.
 6. Для получения максимального ростового эффекта, инициировать ростостимулирующую терапию гормоном роста у низкорослых детей с ЗВУР необходимо при хронологическом возрасте больше 2-х лет и, желательно, не старше 6-ти.
 7. Рекомендуемая начальная доза ГР составляет 0,033 мг/кг/сут. При выраженном отставании в росте ($SDS < -3$), целесообразно применение начальных высоких доз ГР: 0,05-0,06 мг/кг/сут., которые следует применять до нормализации показателей роста, после чего целесообразно снижение дозы до 0,033 мг/кг/сут. На фоне терапии ГР обязателен контроль уровня ИФР1 не реже 1 раза в 6 месяцев (с целью возможной коррекции дозы гормона роста).
 8. Всем детям, получающим терапию гормоном роста, необходимо постоянное наблюдение эндокринолога, контроль гормональных показателей: ИФР1, инсулина натощак и метаболических показателей: глюкоза натощак, HbA1c, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ.
 9. Дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития, нуждаются в комплексном мультидисциплинарном наблюдении: педиатра (регулярный контроль физического и психомоторного развития), детского эндокринолога

(задержка роста, крипторхизм), диетолога (проблемы с питанием и массой тела), невролога (неврологические проблемы), нефролога (врожденные пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы), кардиолога (врожденные пороки сердца), офтальмолога (проблемы со зрением), ортопеда (аномалии соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата), детского психолога (наличие поведенческих проблем).

- 10.** Необходимо подробно информировать родителей детей, родившиеся с задержкой внутриутробного развития о непосредственных и отдалённых факторах риска. Целесообразно мотивировать родителей/семью на ведение здорового образа жизни, правильного питания, необходимости регулярного наблюдения педиатра и своевременного обращения к узким специалистам.

Алгоритм лечения гормоном роста низкорослых детей с ЗВУР



Алгоритм мониторинга детей с ЗВУР, получающих терапию гормоном роста

3 месяца терапии

- ИФР1
- глюкоза, инсулин натощак
- Консультация офтальмолога с осмотром глазного дна
- Консультация эндокринолога: измерение роста, массы тела, оценка общего состояния, полового статуса, выявление нежелательных явлений, оценка эффективности, коррекция дозы ГР

6 месяцев терапии

- ИФР1
- глюкоза, инсулин натощак
- HbA1c
- Клинический анализ крови
- Консультация офтальмолога с осмотром глазного дна
- Консультация эндокринолога: измерение роста, массы тела, оценка общего состояния, полового статуса, выявление нежелательных явлений, оценка эффективности, коррекция дозы ГР

в последующее время

- ИФР1 - 1 раз в 6 мес.
- глюкоза, инсулин натощак – 1 раз в 6 мес.
- HbA1c – 1 раз в 12 мес..
- Клинический анализ крови – 1 раз в 12 мес.
- Рентгенограмма кистей с лучезапястными суставами – 1 раз в 12 мес. (при опережении костного возраста – 1 раз в 6 мес)
- Консультация офтальмолога с осмотром глазного дна – 1 раз в 12 мес.
- Консультация эндокринолога - 1 раз в 6 мес.: измерение роста, массы тела, оценка общего состояния, полового статуса, выявление нежелательных явлений, оценка эффективности, коррекция дозы ГР

Консультация психолога, гастроэнтеролога – по показаниям

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Н.И., Долотказина Е.В., Ширинкин А.В., Балужева Л.Г. Анализ частоты и характера врожденной патологии почек у детей по данным постнатального ультразвукового скрининга. Современные проблемы науки и образования 2017;6; <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27306>
2. Адаменко О.Б., Халепа З.А., Котова Л.Ю. Ультразвуковой мониторинг в пренатальной диагностике аномалий мочевой системы и определении тактики ведения детей. Педиатрия 2008;87(3):13-17
3. Неонатология: Национальное руководство под ред. Володина Н.Н. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007
4. Бунин А.Т., Федорова М.В. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение. Акушерство и гинекология 1988;7:74-8 132
5. Бурлуцкая А.В., Шадрин С.А., Статова А.В. Физическое развитие детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития. Эффективная фармакотерапия 2019;15(43):20-24 125
6. Бутвиловский А.В., Яцук А.И., Бурак Ж.М. Гипоплазия эмали зубов: современные подходы к диагностике и лечению. Современная стоматология 2009;1:46-51
7. Варикоцеле у детей и подростков. Клинические рекомендации 2016 http://www.radh.ru/varikocele_guidelines_new.pdf
8. Воробьев А.С., Зимина В.Ю. Эхокардиография у детей и взрослых. СпецЛит, 2015
9. Глуховец Б.И., Рец Ю.В. Компенсаторные, приспособительные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности. Архив патологии 2008;70(2):59-62
10. Дементьева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития новорожденных детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1984; 41 с.
11. Дементьева Г.М. Дети с задержкой внутриутробного развития. Вопросы охраны материнства и детства. 1978;4:53-7

12. Дементьева Г.М., Короткая Е.В. Дифференциальная оценка детей с низкой массой при рождении. Вопросы охраны материнства и детства 1981;2:15-20
13. Зоптан И.В. Влияние роста, массы, количества родов и возраста матери на массу плода. Физиология и патология репродуктивной функции женщины. Москва, 1978. с. 111-116
14. Исламова К.Ф., Каплина А.В., Шабалова Н.Н., и др. Ранняя диагностика инсулинорезистентности у детей с различными типами задержки внутриутробного развития. Педиатрия 2019;10(1):21-28
15. Карпов С.Л., Иванова Н.А. Зависимость массо-ростовых показателей плода от места расположения плаценты. Акушерство и гинекология 1983;10:29-30
16. Киосов А.Ф. Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии. Педиатрия 2020;19(3):6-11
17. Коровкина Е.А., Жилина С.С., Конюхова М.Б., и др. Синдром Сильвера-Рассела: анализ клинического полиморфизма. Педиатрия 2011;90(6):42-5
18. Королева Л. И., Колобов А.В. Морфофункциональные изменения в плаценте при задержке внутриутробного развития у доношенных новорожденных детей, инфицированных герпесвирусами. Журнал акушерства и женских болезней 2006;3:25-30
19. Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатова М.В., Уварова Е.В. Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера: современные методики лечения, психологические и социальные аспекты (аналитический обзор). Репродукт. здоровье детей и подростков. 2018;14(3):58–73
20. Курмачева Н.А. Аутоиммунный тиреоидит у детей. РМЖ 2000;1:43
https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Autoimmunnyy_tireoidit_u_detey/
21. Курякина Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста. М, 2004, с. 744
22. Логвинова И.И., Емельянова А.С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности. Российский педиатрический журнал 2000;4:50-52

23. Маркова Е.Ю. Современные тенденции лечения косоглазия у детей. Офтальмология 2016;13(4):260-4
24. Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В. и др. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения. Педиатрия 2011;90(1):66-70
25. Мелашенко Т.В., Поздняков А.В., Львов В.С., Иванов Д.О. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных. Педиатрия 2017;8(6):86-93
26. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке и инсулинорезистентности в клинической практике. Рациональная фармакотерапия и кардиология. 2014 том 10, №3. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274> патент на изобретение № 2493566
27. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. -М.: «Издательство БИНОМ» 2003
28. Союз педиатров России. Детский церебральный паралич у детей. Клинические рекомендации 2016 http://nasdr.ru/wp-content/uploads/2019/06/kr_dcp.pdf
29. Союз педиатров России. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромами http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_ggs.pdf
30. Сторожева К.Д., Перевозчикова М.А., Семукова А.А. Пиелюэктазия. Научное обозрение. Педагогические науки 2019;5(3):122-5
31. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Клиническое значение инсулиноподобного фактора при синдроме задержки развития плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2009;8(5):5-9
32. Чиркина Т.М., Душенкова Т.А., Рищук С.В., и др. Эпидемиологическая оценка факторов риска варикоцеле у подростков. Экспериментальная и клиническая урология 2018;1:112-7

33. Abu-Amero S., Monk D., Frost J., et al. The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *Med Genet* 2008;45:193–9
34. Abu-Amero S., Wakeling E.L, Preece M., et al. Epigenetic signatures of Silver-Russell syndrome. *Med Genet* 2010;47:150–4
35. Abuzzahab M.J., Goddard A., Grigorescu F., et al. Human IGF-I receptor mutations associated with intrauterine and post-natal growth retardation. The Endocrine Society 82nd Annual Meeting 2000;meeting abstract book, abstract no.1947
36. Agut T., Leon M., Rebollo M., et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr* 2014;14:177
37. Ahlgren M., Melbye M., Wohlfahrt J., et al. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 2:569-75
38. Ahluwalia I.B., Merritt R., Beck L.F., Rogers M. Multiple lifestyle and psychosocial risk and delivery of small for gestational age infants. *Obstet Gynecol* 2001;97:649-56
39. Akbay E. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* 2000;86:486-9
40. Albanese A., Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-years results. *Horm Res* 1997;48(4):173-7
41. Albertsson-Wikland K. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. Swedish Pediatric Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paed Scand* 1989;349(Suppl.):35-41
42. Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Karlberg J. Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998;49(Suppl. 2):7-13
43. Albertsson-Wikland K., Karlberg J. National growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paed* 1994;399 (Suppl.):64-70

44. Albertsson-Wikland K., Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:193-5
45. Albertsson-Wikland K., Wennergren G., Wennergren M., et al. Longitudinal follow-up growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82:438-43
46. Ali O., Cohen P. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children born small for gestational age: implication for growth hormone therapy. *Horm Res* 2003;60(Suppl. 3):115-23
47. Allen V.M., Joseph K., Murphy K.E., et al. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004;4:17, <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/4/17>
48. Anderson N.H., Sadler L.C., Stewart A.W., et al. Independent risk factors for infants who are small for gestational age by customised birthweight centiles in a multi-ethnic New Zealand population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(2):136-42
49. Anderson J., Viskochil D., O'Gorman M., et al. Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome: a pilot study. *Am J Med Genet* 2002;113:15-9
50. Arends N.J.T., Blum W.F., Hokken-Koelega A.C.S. A randomized, controlled study in short children born small for gestational age (SGA): effect of growth hormone treatment (GHRx) versus no treatment on serum leptin levels, dietary intake and body composition. *Horm Res* 2000;53(Suppl. 2):46(P153)
51. Arends N.J.T., Boonstra V.H., Duivenvoorden H.J., et al. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2005;62:44-50
52. Arends N.J.T., Boonstra V.H., Hokken-Koelega A. Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age. *Pediatrics* 2004;114:683-90
53. Arends N.J.T., Boonstra V.H., Mulder P., et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small

- for gestational age: 3-year results of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2003;59:779-87
54. Arends N.J.T., Hokken-Koelega A.C.S. Body composition and daily food intake in children with short stature after intrauterine growth retardation (IUGR). *Horm Res* 1998;50(Suppl.3):47
55. Arisaka O., Arisaka M., Kiyokawa N., et al. Intrauterine growth retardation and early adolescent growth apart in two sisters. *Clin Pediatr* 1986;25:559-61
56. Audi L., Esteban C., Carrascosa A., et al. Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. *Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):5038-43
57. Azcona C., Albanese A., Bareille P., Stanhope R. Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and -insufficient children with intrauterine growth retardation/Russell-Silver syndrome. *Horm Res* 1998;50(1):22-7
58. Azzi S., Rossignol S., Steunou V., et al. Multilocus methylation analysis in a large cohort of 11p15-related foetal growth disorders (Russell Silver and Beckwith Wiedemann syndromes) reveals simultaneous loss of methylation at paternal and maternal imprinted loci. *Hum Mol Genet* 2009;18(24):4724–4733
59. Azzi S., Salem J., Thibaud N., et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *Med Genet* 2015; 52(7): 446–453
60. Baird J., Fisher D., Lucas P., Kleijnen J. et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005;331(7522):929
61. Bareille P., Azcona C., Matthews D.R., et al. Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents. *Clin Endocrinol* 1999;51(3):347-53
62. Barker D.J.P. Outcome of low birthweight. *Horm Res* 1994;42(4-5):223-30

63. Barker D.J.P., Hales C.N., Fall C.J.D., et al. Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7
64. Barkovich A.J., Truwit C.L.. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11(6):1087-96
65. Bartholdi D., Krajewska-Walasek M., Ounap K., et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *Med Genet* 2009;46:192–7
66. Baud O., Berkane N. Hormonal changes associated with intra-uterine growth restriction: impact on the developing brain and future neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 26;10:179
67. Bekketeig LS. Current growth standards, definition, diagnosis and classification of fetal growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:S1-S4
68. Bernstein P, Divon M. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:723-9
69. de Bie H.M.A., de Ruiter M.B., Ouwendijk M., et al. Using fMRI to investigate memory in young children born small for gestational age. *PLoS One* 2015;10(7):e0129721
70. Bhargava S.K., Ramji S., Srivastava U., Sachdev H.P., et al. Growth and sexual maturation of low birthweight children: a 14 year follow-up. *Indian Pediatr* 1995;32(9):963–970
71. Binder G., Baur F., Schweizer R., Ranke M.B. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):659-64
72. Binder G., Seidel A.K., Martin D.D., et al. The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1402–7
73. Blickstein I. Normal and abnormal growth of multiples. *Semin Neonatol* 2001;7(3):177-85

74. Blik J., Terhal P., van den Bogaard M.J., et al. Hypomethylation of the H19 gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2006;78(4):604–14
75. Boersma B., Wit J.M. Catch-up growth. *Endocr Rev* 1997;18:646-61
76. Boguszewski M., Albertsson-Wikland K., Aronsen S., et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998;87(3):257-63
77. Boguszewski M., Dahlgren J., Bjarnason R., et al. Serum leptin in short children born small for gestational age: relationship with the growth response to growth hormone treatment. The Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *Eur J Endocrinol* 1997;137(4):387-95
78. Boguszewski M., Jansson C., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal children born small for gestational age. *Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3902-8
79. Boguszewski M., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2599-606
80. Boonstra V., van Pareren Y., Mulder P., Hokken-Koelega A. Puberty in growth-hormone treated children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5753-8
81. Borelli E., Heyman R.A., Arias C., et al. Transgenic mice with inducible dwarfism. *Nature* 1989, 339(6225):528-41
82. Bozzola E., Lauriola S., Massina M.F., et al. The risk of diabetes mellitus in children born small for gestational age and treated with recombinant growth hormone. *Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(1):63-7
83. Brian A.S., Lee S.S., Section on orthopaedics. Evaluation and referral for developmental dysplasia of the hip in infants. *Pediatrics* 2016;138(6):e20163107
84. Bruce S., Hannula-Jouppi K., Peltonen J., et al. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation

- associates with SRS phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *Clin Endocrinol Metab* 2008;94(2):579–87
85. Burgmeier C., Dreyhaupt J., Schier F. Comparison of inguinal hernia and asymptomatic patent processus vaginalis in term and preterm infants. *Pediatr Surg* 2014;49:1416–8
86. Burton G.J., Eric Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(2S):S745-S761
87. Campisi S.C., Carbone S.E., Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(1):104-11
88. Carel J.C., Chatelain P., Rochiccioli P., Chaussain J.L. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1587-93
89. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. *Clin Endocrinol Metab* 1991;73(4):691-5
90. Carrascosa A., Audí L., Esteban C., et al. Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children. *Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):147-53
91. Chang S.J., Chen J.Y.C., Hsu C.K., et al. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nation-wide longitudinal population-based study. *Hernia* 2016;20:559-63
92. Chatelaine P.G., Cauderay M.C., de Zegher F., et al. Growth hormone secretion and sensitivity in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1996;417(Suppl.):15-16
93. Chatelain P., Job J.C., Blanchard J., et al. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1454-60
94. Chaudhari S., Otiv M., Hoge M., Pandit A., et al. Growth and sexual maturation of low birth weight infants at early adolescence. *Indian Pediatr.* 2008;45(3):191-8

95. de Chiara T.M., Efstratiadis A., Robertson E.J. A growth deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990;345:78-80
96. Chrestani M.A., Santos I.S., Horta B.L., et al. Associated factors for accelerated growth in childhood: a systematic review. *Matern Child Health J.* 2013;17(3):512-9
97. Cianfarani S., Geremia C., Scott C.D., et al. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis? *Pediatr Res* 2002;51(1):94-9
98. Cianfarani S., Maiorana A., Geremia C., et al. Blood glucose concentration are reduced in children born small for gestational age (SGA) and thyroid stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2699-705
99. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10
100. Clayton P.E., Cowell C.T. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy – a review. *Growth Hormone IGF Res* 2000;10:306-17
101. Cohen P., Bright G.M., Rogol A.D., et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: Implications for efficacy and safety. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87:90-8
102. Cohen P., Clemmons D.R., Rosenfeld R.G. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Hormone IGF Res* 2000;10:297-305
103. Committee on adolescent health care. ACOG committee opinion No. 728: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):e35-e42

104. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3
105. Court F., Martin-Trujillo A., Romanelli V., et al. Genome-wide allelic methylation analysis reveals disease-specific susceptibility to multiple methylation defects in imprinting syndromes. *Human mutation* 2013;34(4):595–602
106. Coutant R., Carel J.C., Letrait M., et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: adult height in untreated and growth hormone-treated children. *Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1070-4
107. Cowan L.D. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):171-81
108. Crispi F., Crovetto F., Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev.* 2018 Nov;126:23-7
109. Crispi F., Miranda J., Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(2S):S869-S879
110. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: Statement from the growth hormone research society. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1868-70
111. Cutfield W .S., Hofman P.L., Vickers M., et al. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87:235-9
112. Cutfield W.S., Jackson W.E., Jefferies C., et al. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Pediatr* 2003;142:113-6
113. Cutfield W.S., Lindberg A., Rapaport R., et al. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:153-9

114. Dahlgren J., Albertsson-Wikland K., Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treatment with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;57:216-22
115. Dahlgren J., M Boguszewski, Rosberg S., Albertsson-Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(3):353-61
116. Darendeliler F., Ranke M.B., Bekker B., et al. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS. *Horm Res* 2005;63:40-7
117. David R.J., Collings J.W. Differing birth weight among infants for US-born Blacks, African-born Blacks, and US-born Whites. *N Engl J Med* 1997;337:1209-14
118. Davies P.S.W., Valley R., Preece M.A. Adolescent growth and pubertal progression in the Silver-Russel syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:130-5
119. Deiber M., Chatelain P., Naville D., et al. Functional hypersomatotropism in small for gestational age (SGA) newborn infants. *Clin Endocrinol Metab* 1989;68:232-4
120. Delange F., Benker G., Caron P., et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;136(2):180-7
121. Deng X., Li W., Luo Y., Liu S., et al. Association between Small Fetuses and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 13;14(11):1377
122. van Dijk M., Bannink E.M.N., van Pareren Y.K. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):160-5

123. Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C., et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008;131:2028–41
124. Ducos B, Cabrol S, Houang M, et al. IGF type 1 receptor ligand binding characteristics are altered in a subgroup of children with intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5516-24
125. Dufourg M.N., Azzi S., Rousseau A., et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system epigenetic-phenotypic correlations. *Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3148-54
126. Duncan K.R., Issa B., Moore R., et al. A comparison of fetal organ measurements by echo-planar magnetic resonance imaging and ultrasound. *BJOG* 2005;112:43-9
127. Eckstein L.W., Shibley I.A., Pennington J.S., et al. Changes in brain glucose levels and glucose transporter protein isoforms in alcohol- or nicotine-treated chick embryos. *Brain Res Dev Brain Res* 1997;103(1):59-65
128. Eggermann T. Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes: opposite (epi)mutations in 11p15 result in opposite clinical pictures. *Horm Res* 2009;71 Suppl 2:30-5
129. Eggermann T., Eggermann K., Schönherr N. Growth retardation versus overgrowth: Silver-Russell syndrome is genetically opposite to Beckwith-Wiedemann syndrome. *Trends Genet.* 2008;24(4):195-204
130. Eggermann T., Heilsberg A.K., Bens S., et al. Additional molecular findings in 11p15-associated imprinting disorders: an urgent need for multi-locus testing. *Mol Med (Berl).* 2014;92(7):769-77
131. van Erum R., Mulier M., Carels C., de Zegher F. Short stature of prenatal origin: craniofacial growth and dental maturation. *Eur J Orthodont* 1998;20(4):417-25
132. Fall C.H., Pandit A.N., Law C.M., et al. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations. *Arch Dis Child* 1995;73:287-93

133. Finken M.J.J., van der Steen M., Smeets C.C.J., et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018; 39(6):851-94
134. Fjellestad-Paulsen A., Czernichow P., Brauner R., et al. Three year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1998;87(5):511-7
135. Fjellestad-Paulsen A., Simon D., Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment. *Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1234-9
136. Fitzhardinge P.M., Inwood S. Long term growth in small for date children. *Acta Paed Scand* 1989;349(Suppl.):27-33
137. Frankel S.A. Psychological complications of short stature in childhood. Some implications of the role of visual comparisons in normal and pathological development. *Psychoanal Study Child* 1996;51:455-74
138. Frazer A.M., Brockert J.E., Ward R.H. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995;332(17):1113-7
139. Frederiks A.M. Nederlandse groeidiagrammen 1997: in historisch perspectief. *De Vierde Landelijke Groeistudie (1997): Presentatie nieuwe groeidiagrammen.* The Hague: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998
140. Freeze S.L., Landis B.J., Stephanie M., Ware S.M., et al. Bicuspid aortic valve: a review with recommendations for genetic counseling. *Genet Couns* 2016;25(6):1171-8
141. Gale C.R., Martyn C.N., Kellingray S., et al. Intrauterin programming of adult body composition. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):267-72
142. Ghirri P., Bernardini M., Vuerich M., et al. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height in full-term, born small for gestational age girls. *Ginecol Endocrinol* 2001;15(2):91-7

143. Gicquel C., Rossignol S., Cabrol S., et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nature Genetics* 2005;37(9):1003-7
144. Giudice L.C., de Zegher F., Gargosky S.E., et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548-55
145. Glass H.C., Hong K.J., Rogers .EE., et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2011;70(5):535-40
146. Gluckman P.D. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation. The role of insulin-like growth factors. *Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1047-50
147. Gluckman P.D., Cutfield W., Harding J.E., et al. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1996;417(Suppl.):3-6
148. Gluckman P.D., Harding J.E. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997;48 (Suppl. 1):11-6
149. Group WHOMGRS. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85
150. Growth Hormone Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1868-70
151. Gudmundsson L.S., Johannsson M., Thoegeirsson G., et al. Hypertension control as predictor of mortality in treated men and women, followed for up to 30 years. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:227-35
152. Gunnell D., Okasha M., Smith G.D., et al. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev.* 2001;23(2):313-42
153. Hack M, Schluchter M, Cartar L, et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003;112(1 part 1):e30-8
154. Hales C.N., Barker D.J.P., Clark P.M.S., et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303(6809):1019-22

155. Hannula K., Kere J., Pirinen S., et al. Do patients with maternal uniparental disomy for chromosome 7 have a distinct mild Silver-Russell phenotype? *Med Genet* 2001;38:273-8
156. Harder T., Rodekamp E., Karen Schellong K., et al. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2007;165(8):849-57
157. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, et al. Growth of infants and young children born small or large for gestational age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1225-31
158. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, et al. Growth and fatness at three to six years of age of children born small or large-for gestational age. *Pediatrics* 1999;104:e33
159. Hernández M.I., Mericq V. Metabolic syndrome in children born small-for-gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):583-9
160. Himmelmann K., Horber V., de la Cruz J., et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(1):57–64
161. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-6
162. Hogan A.M., de Haan M., Datta A., Kirkham F.J. Hypoxia: an acute, intermittent and chronic challenge to cognitive development. *Dev Sci* 2006;9(4):335-7
163. Hoglund P., Holmberg C., de la Chapelle A., et al. Paternal isodisomy for chromosome 7 is compatible with normal growth and development in a patient with congenital chloride diarrhea. *Am J Hum genet* 1994;55(4):747-52
164. Hokken-Koelega A.C. Timing of puberty and fetal growth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:65-71
165. Hokken-Koelega A.C.S. What is the role of GH therapy in children born small for gestational age? Ed, Monson JP. *Challenges in growth hormone therapy.* Oxford, UK: Blackwell Science 1999;78-90

166. Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treatment short children born small for gestational age. *Horm Res* 2003;60(Suppl.3):113-14
167. Hokken-Koelega A.C., de Ridder M.A., van Lemmen R.J., et al. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-71
168. Hollo O., Rautava P., Korhonen T., et al. Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:179-87
169. Hong Y.H., Chung S. Small for gestational age and obesity related comorbidities. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(1):4-8
170. Horikawa R., Tanaka T. Growth hormone treatment in short Japanese children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62(Suppl.3):128-36
171. Horikawa R., Tanaka T., Nishinaga H., et al. The long-term safety and effectiveness of growth hormone treatment in Japanese children with short stature born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020;29(4):159-71
172. Houk C.P., Lee P.A. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012(1):11
173. Hughes I.A., Northstone K., Golding J., and the ALSPAC Study Team. Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction? *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 87:F150–F151
174. Ibáñez L., Ferrer A., Marcos M.V., et al. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birthweight. *Pediatrics* 2000;106:E72
175. Ibáñez L., Jiménez R., de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117(1):117-21
176. Ibáñez L., Potau N., Marcos M.V., de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4739-41
177. Ishida M., Moore G.E. The role of imprinted genes in humans. *Molecular aspects of medicine.* 2013;34(4):826-40

178. Jacobson D.L., Johnson E.K. Varicoceles in the pediatric and adolescent population: threat to future fertility? *Fertil Steril*. 2017;108(3):370-7
179. Jaquet D., Collin D., Levy-Marchal C., Czernichow P. Adult height distribution in subjects born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62:92-6
180. Jaquet D., Gaboriaau A., Czernichow P., Levy-Marchal C. Insulin resistance early in childhood in subjects born with intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-6
181. Jaquet D., Leger J., Levy-Marchal C., et al. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborn: impact of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1243-6
182. Jaquet D., Swaminathan S., Alexander G.R., et al. Significant parental contribution to the risk of small for gestational age. *Br J Obstet Gynecol* 2005;112:153-9
183. Jenkins P.J., Frajese V., Jones A.M., et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3218-21
184. Jensen R.B., Thankamony A., O'Connell S.M., et al. A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European small-for-gestational-age study. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):509-18
185. Jensen R.B., Vielwerth S., Larsen T., et al. The presence of the d3-growth hormone receptor polymorphism is negatively associated with fetal growth but positively associated with postnatal growth in healthy subjects. *Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2758-63
186. Job J.C., Chaussain J.L., Job B., et al. Follow-up of three years of growth hormone treatment with growth hormone and of one post treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res* 1996;39(2):354-9
187. Johnston L., Dahlgren J., Glander L., et al. Candidate gene studies in small for gestational age (SGA) and short stature appropriate for gestational age (AGA)

- subjects – analysis of IGF-I, IRS 1, 11bHSD2 and glucokinase markers. *Horm Res* 2000;53(Suppl.2):56
188. Johnston L.B., Savage M.O. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89:740-4
189. Jung H., Rosilio M., Blum W.F., Drop S.L.S. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther* 2008;25(10):951-78
190. Kamp G.A., Waelkens J.J., de Muinck Keizer-Schrama S.M., et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child*. 2002; 87(3):215-20
191. Kannenberg K., Urban C., Binder G. Increased incidence of aberrant DNA methylation within diverse imprinted gene loci outside of IGF2/H19 in Silver-Russell syndrome. *Clin Genet*. 2012; 81(4):366-77
192. Karlberg J. On the modelling of human growth. *Stat Med* 1987;6:185-92
193. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9
194. Katz A., Nambi S.S., Mather K., et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index. A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10
195. Katz J., Wu L.A., Mullany L.C., Coles C.L., et al. Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birth-weight-for-gestation reference population. *PLoS One* 2014;9(3):e92074
196. Kline J., Stein Z., Susser M. Conception to birth – epidemiology of prenatal development. New York: Oxford University Press, 1989
197. Kolon T.F., Herndon C.D.A., Baker L.A., et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *Urol* 2014;192(2):337-45
198. de Kort S.W.K., Willemsen R.H., van der Kaay D.C.M., et al. Thyroid function in short children born small-for-gestational age (SGA) before and during GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):318-22

199. Kothare S.V., van Landingham K., Armon C., et al. Seizure onset from periventricular nodular heterotopias; depth-electrode study. *Neurology*. 1998;51(6):1723-7
200. Kotzot D. Maternal uniparental disomy 7 and Silver-Russell syndrome—clinical update and comparison with other subgroups. *Eur J Med Genet* 2008;51(5):444–51
201. Kotzot D., Schmitt S., Bernasconi F., et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995;4:583-7
202. Krageloh-Mann I., Horber V.. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(2):144-51
203. Kramer M.S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Org* 1987;65:663-737
204. Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010;86(6):329-38
205. Lapillonne A., Peretti N., Ho P.S., et al. Aetiology, morphology and body composition of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1997;423(Suppl.):173-7
206. Larroque B., Bertrais S., Czernichow P., Leger J. School difficulties in 20-year olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 2001;108(1):111-5
207. Lassare C., Hardouin S., Daffos F., et al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationship with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29(3):219-25
208. Lee P.A., Blizzard R.M., Cheek D.B., Holt A.B. Growth and body composition in intrauterine growth retardation (IUGR) before and during human growth hormone administration. *Metabolism* 1974;23:913-9

209. Lee P.A., Chernausek S.D., Hokken-Koelega A.C.S., et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61
210. Lee P.A., Christopher P Houk P.C. Cryptorchidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(3):210-6
211. Lee K.W., Cohen P. Individualizing growth hormone dosing in children. *Horm Res* 2001;56(Suppl. 1):29-34
212. Lee A.C., Katz J., Blencowe H., Cousens S., et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health* 2013;1(1):e26-36
213. Lee B.H., Kim G.H., Oh T.J., et al. Quantitative analysis of methylation status at 11p15 and 7q21 for the genetic diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome. *Hum Genet* 2013;58(9):604-10
214. Lee D.H., Singh P., Tsark W.M., et al. Complete biallelic insulation at the H19/Igf2 imprinting control region position results in fetal growth retardation and perinatal lethality. *PloS one*. 2010;5(9):e12630
215. Leger J., Carel C., Fjellestad-Paulsen A., et al. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. *Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3512-6
216. Leger J., Carel C., Legrand I., et al. Magnetic resonance imaging evaluation of adipose tissue and muscle tissue mass in children with growth hormone (GH) deficiency, Turner's syndrome, and intrauterine growth retardation during the first year of treatment with GH. *Clin Endocrinol Metab* 1994;78:904-9
217. Leger J., Jaquet D., Levy-Marchal C., Czernichow P. Syndrome X: a consequence of intra-uterine malnutrition?♦ *Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl.5):1257-9

218. Leger J., Levy- Marchal C., Bloch J., et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997;315(7104):341-7
219. Leger J., Limoni C., Collin D., Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998;43(6):808-12
220. Leger J., Noel M., Liman J.M., Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res* 1996;40(1):101-7
221. Lepercq J., Mahieu-Caputo D. Diagnosis and management of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1998;49(Suppl. 2):14-19
222. Lesage C., Walker J., Landier F., et al. Near normalization of adolescent height with growth hormone therapy in very short children without growth hormone deficiency. *Pediatr* 1991;119(1):29-34
223. Lienhardt A., Carel J.C., Preux P.M., et al. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002;57(Suppl. 2):88-94
224. Lithell H.O., McKeigue P.M., Berglund L., et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years. *BMJ* 1996;312(7028):406-10
225. Low J.A., Handley-Derry M.H., Burke S.O., et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(6):1499-505
226. Lu J., Sheen V. Periventricular heterotopia. *Epilepsy Behav* 2005;7(2):143-9
227. Lundgren E.M., Cnattingius S., Jonsson B., Tuvemo T.. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age, with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001;50(1):91-6

228. Lundren E.M., Cnattingius H.M., Jonsson G.B., Tuvemo T.H. Linear catch-up growth does not increase the risk of elevated blood pressure and reduces the risk of overweight in males. *Hypertension* 2001;19:1533-8
229. Lundren E.M., Cnattingius S., Jonsson B., Tuvemo T. Prediction of adult height and risk of overweight in females born small-for-gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:156-63
230. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Weight and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998;102:E72
231. Macdonald-Wallis C., Silverwood R.J., de Stavola B.L. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts. *BMJ* 2015;351:h5948
232. Mack G, Silberbach M. Aortic and pulmonary stenosis. *Pediatr Rev* 2000;21:79-5
233. Maiorana A., Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124(3):e519-31
234. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
235. McCowan L.M.E., Roberts C.T., Dekker G.A., et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010;117(13):1599-607
236. Meas T., Deghmoun S., Alberti C., et al. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*. 2010 May;53(5):907-13
237. Meertens L., Smits L., van Kuijk S., et al. External validation and clinical usefulness of first-trimester prediction models for small- and large-for-gestational-age infants: a prospective cohort study. *BJOG* 2019 Mar;126(4):472-84

238. Melchiorre K., Sutherland G.R., Liberati M. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension* 2012;60(2):437-43
239. Mericq V., Ong K.K., R Bazaes R., et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia* 2005 Dec;48(12):2609-14
240. Milovanovic I., Njuieyon F., Deghmoun S., et al. SGA children with moderate catch-up growth are showing the impaired insulin secretion at the age of 4. *PLoS One* 2014;9(6):e100337
241. Monteiro P.O.A., Victora C.G. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. *Obes Rev* 2005;6(2):143-54
242. Moon J-E., Ko C.W. Delayed bone age might accelerate the response to human growth hormone treatment in small for gestational age children with short stature. *Endocrinol* 2019;2019:8454303
243. Moore T., Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991;7(2):45-9
244. Morrison J.L., Duffield J.A., Muhlhausler B.S., et al. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* 2010;25(4):669-77
245. Murphy V.E., Smith R., Giles W.B., Clifton V.L. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006;27(2):141-69
246. Murtaugh M.A., Jacobs Jr D.R., Moran A., et al. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 2003;26(1):187-92
247. Nahar S., Mascie-Taylor C.G., Begum H.A. Maternal anthropometry as a predictor of birth weight. *Publ Helth Nutr* 2007;10:965-70
248. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:1061-77

249. Netchine I., Rossignol S., Dufourg M.N., et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3148–54
250. Neville K.A., Walker J.L. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(3):258-61
251. Odegard R.A., Vatten L.J., Salvesen K.A., et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Genecol* 2000;96:950-5
252. Ogilvy-Stuart A.L., Hands S.J., Adcock C.J., et al. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. *Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3550-7
253. Ong K.L., Ahmed M.L., Emmett M., et al. Association between postnatal growth and obesity in childhood: a prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-71
254. Ong K.K., Dunger D.B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004;151 (Suppl. 3):U131-9
255. de Onis M. Update on the implementation of the WHO child growth standards. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:75-82
256. Ozkan H., Aydin A., Demir N., et al. Associations of IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 on intrauterine growth and early catch-up growth. *Biol Neonate* 1999;76:274-82
257. Padidela R., Bryan S.M., Abu-Amero S., et al. The growth hormone receptor gene deleted for exon three (GHRd3) polymorphism is associated with birth and placental weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):236-40
258. Pan Y., McCaskill C.D., Thompson K.H., et al. Paternal isodisomy of chromosome 7 associated with complete situs inversus and immotile cilia. *Am J Hum genet* 1998;62(6):1551–5
259. van Pareren Y., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T., et al. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2002;88:5442-8

260. van Pareren Y., Mulder P., Houdijk M., et al. Adult height after long-term continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3584-90
261. van Pareren Y., Mulder P., Houdijk M., et al. Effect of discontinuation of growth treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:347-53
262. van Pareren Y., Sas T., Hokken-Koelega A. Carbohydrate metabolism after long-term growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age (SGA). *Pediatr Res* 2001;49(Suppl.6): 74A
263. Paz I., Gale R., Laor A., Danaon Y.L., et al. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 1995;85:452-6
264. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R., et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):758-66
265. Persson I., Ahlsson F., Ewald U., et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term disease. *Am J Epidemiol* 1999;150:747-55
266. Petraitiene I., Valunienė M., Albertsson-Wikland K., et al. Adrenal function in adolescence is related to intrauterine and postnatal growth. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):167
267. Phillips D.I., Barker D.J., Hales C.N., Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994;37(2):150-154
268. Poidvin A., Weill A., Ecosse E., et al. Risk of diabetes treated in early adulthood after growth hormone treatment of short stature in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(4):1291-8
269. Poulsen P., Vaag A.A., Kyrik K.O., et al. Low birthweight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40:439-46

270. Preece M.A. Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 1:30-2
271. Price S.M., Stanhope R., Garrett C., et al. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *Med Genet* 1999;36:837-42
272. Prickett, A.R., Ishida M., Böhm S., et al. Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome patients. *Am J Hum Genet* 2015;134(3): 317-32
273. Primatesta P., Falaschetti E., Poulter N.R. Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. *Hypertension* 2005;45(1):75-9
274. Pryor J., Silva P.A., Brooke M. Growth, development and behavior in adolescent born small-for-gestational age. *Paediatr Child Health* 1995;31:403-7
275. Ranke M.B., Lindberg A. Approach to predicting the growth response during growth hormone treatment. *Acta Paediatr* 1996;417(Suppl.):64-5
276. Ranke M.B., Lindberg A., KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38
277. Renehan A.G., Solomon M., Zwahlen M., et al. Growth hormone receptor polymorphism and growth hormone therapy response in children: a Bayesian meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(9):867-77
278. van der Rijden-Lakeman I., Slijper F.M., et al. Self-concept before and after two years of growth hormone treatment in intrauterine growth retarded children. *Horm Res* 1996;46:88-94
279. van der Rijden-Lakeman I.E., de Sonnevile L.M., Swaab-Barneveld H.J., et al. Evaluation of attention before and after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth retarded children. *Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:101-18
280. Roede M.J. Growth Diagrams 1980. Netherlands third nation-wide survey. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg* 1985;63(Suppl.):1-34

281. Rogers I., EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(7):755-77
282. Rosilio M., Carel J.C., Blazy D., Chaussain J.L. Growth hormone treatment of children with short stature secondary to intrauterine growth retardation: effect of two years treatment and 2 years' follow-up. *Horm Res* 1997;48(Suppl. 4):23-8
283. Rosilio M., Carel J.C., Ecosse E., et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol* 2005;152:835-43
284. Ross M.G., Editor C., Smith C., et al. Fetal growth restriction. Updated Sep 15 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>
285. Russo S., Calzari L., Mussa A., et al. A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndromes. *Clin Epigenetics* 2016;8:23
286. Saenger P., Czernichow P., Hughes I., et al. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007;28(2):219–51
287. Saenger P., Wikland K.A., Conway G.S., et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-9
288. Sas T.C., Gerver W.J., De Bruin R., et al. Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomized, double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol* 2000;53:675-81
289. Sas T.C., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T., et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):769-75
290. Sas T., Mulder P., Aanstoot H.J., et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001;54:243-51

291. Sas T., Mulder P., Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92
292. Sas T., Waal W., Mulder P., et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3064-70
293. Schönherr N., Meyer E., Eggermann K., et al. (Epi)mutations in 11p15 significantly contribute to Silver-Russell syndrome: but are they generally involved in growth retardation? *Eur J Med Genet* 2006;49(5):414–18
294. Schwarz H.P., Birkholz-Walerzak D., Szalecki M., et al. One-year data from a long-term phase IV study of recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. *Biol Ther.* 2014 Dec;4(1-2):1-13
295. Schwarz H.P., Walczak M., Birkholz-Walerzak D., et al. Two-year data from a long-term phase IV study of recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. *Adv Ther* 2016 Mar;33(3):423-34
296. Shaikh A.A., Daftardar H., Alghamdi A.A., et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):29-40
297. Sherry B., Mei Z., Grummer-Srawn L., Dietz W.H. Evaluation of and recommendations for growth references for very low birthweight infants in the United States. *Pediatr* 2003;111:750-8
298. Silvestry F.S., Cohen M.S., Armsby L.B., et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale: from the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(8):910-58
299. Sijstermans K., Hack W.W., Meijer R.W. et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl* 2008;31(1):1-11

300. Singh S.P., Ehmann S., Snyder A.K. Ethanol-induced changes in insulin-like growth factors and IGF gene expression in the fetal brain. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:349-54
301. Skranes J.S., Martinussen M., Smevik O., et al. Cerebral MRI findings in very-low-birth-weight and small-for-gestational-age children at 15 years of age. *Pediatr Radiol.* 2005;35(8):758-65
302. Smeets C.C.J., Zandwijken G.R.J., Renes J. S., Hokken-Koelega A.C.S. Long-term results of GH treatment in Silver-Russell syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):2105-12
303. Soleimani F. Cerebral palsy and patterns of magnetic resonance imaging (MRI): a Review. *Iranian Rehabilitation Journal.* 2014;12(22):59–64
304. Sommerfelt K., Andersson H.W., Sonnander K., et al. Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child* 2000;83:25-30
305. Sommerfelt K., Markestad T., Ellertsen B. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. *Eur J Pediatr* 1998;157(1):53–58
306. Sommerfelt K., Sonnander K., Skranes J., Andersson H.W., et al. Neuropsychologic and motor function in small-for-gestation preschoolers. *Pediatr Neurol.* 2002;26(3):186-91
307. Sorensen K., Aksglaede L., Petersen J.H., et al. The exon 3 deleted growth hormone receptor gene is associated with small birth size and early pubertal onset in healthy boys. *Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2819-26
308. Spencer N., Logan S. Social influences on birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(1):F6-7
309. Stable B., Siegel P.T., Clopper R.R., et al. Behaviour change after growth hormone treatment of children with short stature. *Pediatr* 1998;133:366-73
310. van der Steen M., Pfundt R., Maas S.J.W.H., et al. ACAN gene mutations in short children born SGA and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5):1458-67

311. Stephenson T., Symonds M.E. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(1):F4-6
312. Strambi M, Vezzosi P, Buoni S, et al. Blood pressure in the small-for gestational age newborn. *Minerva Pediatr* 2004;56:603-10
313. Strauss R.S. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA* 2000;283:625-32
314. Swerdlow A. Design and interpretation of studies of the risk of cancer and other long-term morbidity and mortality after growth hormone treatment. *Growth Hormone IGF Res* 2000;10:318-23
315. Szostak-Węgierek D., Szamotulska K. Fetal development and risk of cardiovascular diseases and diabetes type 2 in adult life. *Med Wieku Rozwoj* 2011;15(3):203-15
316. Tagi V.M., Giannini C., Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 4;10:342
317. Tanaca T. Growth-promoting effect of growth hormone treatment at various doses in children with intrauterine growth retardation. *Clin Pediatr Endocrinol* 2001;10:16-23
318. Tanaca T., Komatsu K., Takada G., et al. Prediction of adult height in healthy Japanese children. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:57-60
319. Tanaca T., Suwa S., Yokoya S., Hibi I. Analysis of linear growth during puberty. *Acta Paediatr Scand* 1988;347(Suppl.):25-9
320. Tanaka T., Yokoya S., Hoshino Y., et al. Long-term safety and efficacy of daily recombinant human growth hormone treatment in Japanese short children born small for gestational age: final report from an open and multi-center study. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018; 27(3):145-157
321. Tanaka T., Yokoya S., Seino Y., et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2015;24(1):15-25

322. Tanner J.M., Ham T.J. Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone. *Arch Dis Child* 1969;44(234):231-43
323. Tanner J.M., Lejarraga H., Cameron N. The natural history of the Silver-Russel syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res* 1975;9:611-23
324. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Hughes P.C., Vince F.P. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child*. 1971;46(250):745-82
325. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Cameron N., et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2-method) 2nd ed. London: Academic Press, 1983
326. Tenhola S., Halonen P., Jaaskelainen J., Voutilainen R., et al. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2005;152(3):335-40
327. Thomas M., Beckers D., Brachet C., et al. Adult height after growth hormone treatment at pubertal onset in short adolescents born small for gestational age: results from a Belgian registry-based study. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 6421243
328. Thompson JM, Clark PM, Robinson E, et al. Risk factors for small for gestational age babies. The Auckland Collaborative Study. *Paediatr Child Health* 2001;37:369-75
329. Toft P.B., Leth H., Ring P.B., et al. Volumetric analysis of the normal infant brain and in intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1995;43:15-29
330. Tolsa C.B., Zimine S., Warfield S.K., et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56:132-8
331. Toumba M., Hadjidemetriou A., Tpopuzi M., et al. Evaluation of the auxological and metabolic status in prepubertal children born small for gestational age. *Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:677-88

332. Townsend R., Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:79-88
333. Tudehope D., Vento M., Bhutta Z., Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *Pediatr.* 2013;162(3 Suppl):S81-9
334. Turner C.L., Mackay D.M., Callaway J.L., et al. Methylation analysis of 79 patients with growth restriction reveals novel patterns of methylation change at imprinted loci. *E J Hum genet* 2010;18(6):648-55
335. Varghese B., Xavier R., Manoj V.C., et al. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Indian J Radiol Imaging* 2016;26(3):316-27
336. Vicens-Calvet E, Seijo G, Potau N, de los Lianos Moreno M, Carrascosa A. Effectiveness of recombinant growth hormone in height deficiency due to intrauterine growth retardation. Article in Spanish. *Med Clin (Barc)* 1999;112:601-5
337. Veening M.A., van Weissenbruch M.M., Delemarre-van de Waal H.A. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-61
338. Veening M.A., van Weissenbruch M.M., Delemarre-van de Waal H.A. Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;61(3):103-7
339. Verkauskiene R., Petraitiene I., Albertsson-Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediat.* 2013;80(2):69-7
340. Vicens-Calvet E., Espadero RM., Carrascosa A.; Spanish SGA Collaborative Group, Small for gestational age. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:381-8
341. Villar J., Cheikh I.L., Victora C.G., et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn

- Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384(9946):857-68
342. de Waal W.J. Influencing the extremes of growth. Too small-too tall. Thesis 1996. Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands.
343. de Waal W.J., Hokken-Koelega A.C., Stijnen T., et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol* 1994;41:621-30
344. Wake M., Coghlan D., Hesketh K. Does height influence progression through primary school grades? *Arch Dis Child* 2000;82:297-310
345. Wakeling E.L., Abu Amero S., Alders ., Blik J. et al. Epigenotype–phenotype correlations in Silver–Russell syndrome. *Med Genet.* 2010 Nov; 47(11): 760-8
346. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care* 2004;27:6:1487-95
347. Wang X., Zuckerman B., Pearson C., et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *Am Med Assoc* 2002;287:195-202
348. Warkany J., Monroe B.B., Sutherland B.S. Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Children* 1961;102:127-57
349. Wassenaar W.J.E., Dekkers O.M., Pereira A.M., et al. Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3721-30
350. van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;2(3):372-7
351. WHO Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series Geneva: WHO; 1995
352. Wickelgren I. Tracking insulin to the mind. *Science* 1998;280:517-9
353. Wilcox M.A., Newton C.S., Johnson I.R. Paternal influences on birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:15-18

354. Wilton P., Albertsson-Wikland K., Butenandt O., et al. Growth hormone treatment induces a dose-dependent catch-up growth in short children born small for gestational age: a summary of four clinical trials. *Horm Res* 1997;48(Suppl.1):67-71
355. Wit J.M., Boersma B. Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(Suppl 5):1229-41
356. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(5):657-82
357. Woods K.A., Camacho-Hubner C., Barter D., et al. Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr* 1997;423(Suppl.):39-45
358. Woods K.A., Camacho-Hubner C., Savage M.O., et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with the deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New Engl J Med* 1996;335:1363-7
359. Woods K.A., van Helvoirt M., Ong K.K., et al. The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Pediatr Res* 2002;51:76-80
360. Woolmann H.A., Kirchner T., Enders H., et al. Growth and symptoms in Silver-Russel syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995;154:958-58
361. Yang S.W., Yu I.S. Relationship of insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Int* 2000;42:31-6
362. Yang S., Zusman N., Lieberman E., et al. Developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics* 2019;143(1):e20181147
363. Yin R., Reddihough D.S., Ditchfield M.R., Collins K.J. Magnetic resonance imaging findings in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(2):139-44
364. de Zegher F., Albertsson-Wikland K., Wilton P., et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metaanalysis of four

- independent, randomized, controlled, multicenter studies. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:27-31
365. de Zegher F., Albertsson-Wikland K., Wollmann H.A., et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2816-21
366. de Zegher F., Butenand O., Chatelain P., et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr Scand* 1997;423(Suppl.):207-12
367. de Zegher F., Francois I., van Helvoirt M., et al. Small as a fetus and short as a child: from endogenous to exogenous growth hormone. *Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2021-6
368. de Zegher F., Francois I., van Helvoirt M., et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:233-7
369. de Zegher F., Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose-dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005;115:458-62
370. de Zegher F., Kimpen J., Raus J., Vandershueren-Lodeweyck M. Hypersomatotropism in the dysmature infant at term and preterm birth. *Biol Neonate* 1990;58:188-91
371. de Zegher F., Ong K., van Helvoirt M., et al. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induced growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87:148-51
372. Zhang X., Cnattingius S., Platt R.W., Joseph K.S., Kramer M.S. Are babies born to short, primiparous, or thin mothers «normally» or «abnormally» small? *Pediatr* 2007;150(6):603-7

373. Zucchini S., Cacciari E., Balsamo A., et al. Adult height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. Arch Dis Child 2001;84:340-3

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 6

Распределение обследованных детей, рожденных от первой и последующих беременностей

беременность	общая группа N (%)			ЗВУР без ССР N (%)			ЗВУР с ССР N (%)		
	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж
1-я	151 47,0%	79 48,5%	72 45,6%	88 49,7%	42 44,7%	46 55,4%	63 43,8%	37 53,6%	26 34,7%
2-я	85 26,5%	43 26,4%	42 26,6%	37 20,9%	25 26,6%	14 16,9%	48 33,3%	18 26,1%	28 37,3%
3-я	42 13,1%	21 12,9%	21 13,3%	27 15,4%	14 14,9%	10 12,1%	15 10,4%	7 10,2%	11 14,7%
4-я	18 5,6%	9 5,5%	9 5,7%	11 6,2%	7 7,4%	5 6,0%	7 4,9%	2 2,9%	4 5,3%
5-я	14 4,4%	6 3,7%	8 5,0%	7 3,9%	3 3,2%	4 4,8%	7 4,9%	3 4,3%	4 5,3%
6-я	11 3,4%	5 3,0%	6 3,8%	7 3,9%	3 3,2%	4 4,8%	4 2,7%	2 2,9%	2 2,7
всего	321 100%	163 100%	158 100%	177 100%	94 100%	83 100%	144 100%	69 100%	75 100%

Таблица 7.

Неблагоприятные факторы при патологически протекавших беременностях N (%)

фактор	общая группа: N = 232	ЗВУР без ССР: N = 128	ЗВУР с ССР: N = 104
токсикоз	76 (32,8%)	51 (39,8%)	25 (24,0%)
угроза прерывания	122 (52,6%)	90 (70,3%)	32 (30,8%)
фето-плацентарная недостаточность	177 (76,3%)	92 (71,9%)	85 (81,7%)
сопутствующие заболевания	71 (30,6%)	36 (28,1%)	35 (33,7%)
инфекции	54 (23,3%)	30 (23,4%)	24 (23,1%)
курение	14 (6,0%)	8 (6,3%)	4 (3,8%)
алкоголь	4 (1,7%)	3 (2,3%)	1 (1,0%)

Таблица 8.

Данные об исходах предшествующих беременностей N (%)

Повторная беременность	физиологическая			патологическая		
	общая группа N = 45	без ССР N = 26	ССР N = 19	общая группа N = 124	без ССР N = 62	ССР N = 62
самопроизвольные выкидыши	6 13,3%	4 15,4%	2 10,5%	65 52,4%	40 64,5%	25 40,3%
медицинские аборты	18 40,0%	14 53,8%	4 21,1%	72 58,0%	59 95,2%	13 21,0%

Таблица 9.

Частота встречаемости неправильного положения плода

предлежание	общая группа N = 321	без ССР N = 177	ССР N = 144
головное	275 (85,7%)	150 (84,7%)	125 (86,8%)
ягодичное	34 (10,6%)	18 (10,2%)	16 (11,1%)
ножное	3 (0,9%)	2 (1,1%)	1 (0,7%)
тазовое	3 (0,9%)	3 (1,7%)	0
поперечное	6 (1,9%)	4 (2,3%)	2 (1,4%)
Всего	100%	100%	100%

Процентное соотношение детей, родившихся с дефицитом массы тела, длины тела, массы и длины тела

	общая группа N (%)			без ССР N (%)			с ССР N (%)		
	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж
Дефицит массы тела	67 21,0%	37 22,7%	30 19,0%	43 24,3%	24 25,5%	19 22,9%	24 16,7%	13 18,8%	11 14,7%
Дефицит длины тела	16 5,0%	6 3,7%	10 6,3%	8 4,5%	4 4,3%	4 4,8%	8 5,5%	2 2,9%	6 8,0%
Дефицит массы и длины тела	238 74,0%	120 73,6%	118 74,7%	126 71,2%	66 70,2%	60 72,3%	112 77,8%	54 78,3%	58 77,3%
всего	321 100%	163 100%	158 100%	177 100%	94 100%	83 100%	144 100%	69 100%	75 100%

Весо-ростовые параметры детей с ЗВУР при рождении

показатель	общая группа M±SD Me [min÷max]			без ССР			с ССР N		
	все	М	Ж	все	М	Ж	все	М	Ж
Масса тела (г)	1997,8±330,0 2005 [1020÷2850]	2096,7±429,5 2100 [1100÷3100]	1904,7±400,8 1958 [1020÷2850] *p = 0,025020	2138,7±295,6 2200 [2200÷2800]	2221,1±382,5 2245 [1250÷2750]	2044,6±350,3 2010 [1407÷2800]	1892,1±333,6 1934 [1020÷2850] ⁰ p = 0,002000	1993,8±429,5 2000 [1100÷3100] ⁰⁰ p = 0,014010	1809,9±410,2 1800 [1020÷2850] ⁰⁰⁰ p = 0,035000
SDS массы тела	-3,32±0,81 -3,16 [-5,69÷-1,44]	-3,18±1,02 -2,95 [-5,69÷-1,10]	-3,44±0,95 -3,41 [-5,64÷-1,44]	-2,89±0,60 -2,77 [-4,88÷-1,57]	-2,78±0,72 -2,40 [-4,88÷-1,57]	-3,01±0,72 -2,80 [-4,11÷-1,57]	-3,65±0,84 -3,63 [-5,69÷-3,63] ⁰ p = 0,00005	-3,51±1,12 -3,46 [-5,69÷-1,10] ⁰⁰ p = 0,003400	-3,74±0,97 -3,80 [-5,64÷-1,44] ⁰⁰⁰ p = 0,003400
Длина тела (см)	43,9±2,4 45 [35÷51]	44,3±3,2 45 [35÷51]	43,5±3,0 44 [35÷51]	44,7±2,0 45 [39÷50]	45,1±2,6 45 [40÷50]	44,3±2,6 45 [39÷48]	43,3±2,6 44 [35÷51] ⁰ p = 0,019000	43,7±3,5 45 [35÷51]	42,9±1,6 44 [35÷51]
SDS длины тела	-2,87±1,33 -2,76 [-7,04÷+0,62]	-2,82±1,30 -2,71 [-5,79÷-0,17]	-2,91±1,37 -2,76 [-7,04÷+0,62]	-2,43±0,93 -2,71 [-4,15÷-0,38]	-2,40±0,99 -2,55 [-4,15÷-0,38]	-2,44±0,88 -2,76 [-3,85÷-0,46]	-3,20±1,49 -3,09 [-7,04÷+0,62] ⁰ p = 0,003200	-3,17±1,43 -3,09 [-5,79÷-0,17] ⁰⁰ p = 0,032010	-3,23±1,56 -2,89 [-7,04÷+0,62] ⁰⁰⁰ p = 0,003400
ИМТ кг/м ²	10,28±1,45 10,52 [6,07÷14,03]	10,53±1,33 10,71 [7,76÷14,03]	10,02±1,54 10,39 [6,07÷13,83]	10,62±1,27 10,73 [7,81÷13,83]	10,81±1,12 10,83 [7,81÷12,29]	10,42±1,41 10,52 [8,37÷13,83]	10,03±1,53 10,11 [6,07÷14,03]	10,32±1,44 10,10 [7,76÷14,03]	9,74±1,59 10,33 [6,07÷13,83]
SDS ИМТ	-2,92±1,74 -2,47 [-9,54÷+0,62]	-2,63±1,44 -2,34 [-6,06÷+0,62]	-3,22±1,97 -2,59 [-9,54÷+0,61]	-2,50±1,41 -2,32 [-5,98÷+0,61]	-2,31±1,25 -2,21 [-5,98÷-0,81]	-2,70±1,57 -2,47 [-5,22÷+0,61]	-3,23±1,91 -2,99 [-9,54÷+0,61]	-3,87±1,55 -3,00 [-6,06÷+0,62]	-3,59±2,17 -2,69 [-9,54÷-0,78]

*p – достоверность различий между мальчиками и девочками (общие группы)

⁰p – достоверность различий между детьми с и без ССР

p^{00} – достоверность различий между мальчиками с и без ССР

p^{000} – достоверность различий между девочками с и без ССР

Врожденные аномалии и сопутствующие состояния у низкорослых детей с ЗВУР в анамнезе

	общая группа N (%)			без ССР N (%)			с ССР N (%)		
	всего N = 321	М N = 163	Ж N = 158	всего N = 177	М N = 94	Ж N = 83	всего N = 144	М N = 69	Ж N = 75
Пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы:	53 16,51%	32 19,63%	21 13,29%	19 10,73%	12 12,77%	7 8,43%	34 23,61%	20 28,99%	14 18,67%
удвоение ЧЛС	4 1,25%	3 1,84%	1 0,63%	1 0,56%	1 1,06%	0	3 2,08%	2 2,90%	1 1,33%
врожденная пиелозктазия (всего):	42 13,08%	25 15,34%	17 10,76%	16 9,04%	10 10,64%	6 7,23%	26 18,06%	15 21,74%	11 14,67%
врожденная пиелозктазия односторонняя, консервативное ведение	9 2,80	7 4,29%	2 1,27%	3 1,69%	3 3,19%	0	6 4,17%	4 5,80%	2 2,67%
врожденная пиелозктазия односторонняя, потребовавшая оперативного лечения	3 0,93%	2 1,23%	1 0,63%	2 1,13%	1 1,06%	1 1,20%	1 0,69%	1 1,45%	0
врожденная пиелозктазия двусторонняя, консервативное ведение	27 8,41%	14 8,59%	13 8,23%	10 5,65%	6 6,38%	4 4,82%	17 11,80%	8 11,59%	9 12,00%
врожденная пиелозктазия двусторонняя, потребовавшая оперативного лечения	3 0,93%	2 1,23%	1 0,63%	1 0,56%	0	1 1,06%	2 1,39%	2 2,90%	0
гипоплазия почки	2 0,62%	1 0,61%	1 0,63%	1 0,56%	0	1 1,20%	1 0,69%	1 1,45%	0
дистопия (тазовая) левой почки	3 0,93%	2 1,23%	1 0,63%	1 0,56%	1 1,06%	0	2 1,39%	1 1,45%	1 1,33%

киста почки	1 0,31%	0	1 0,63%	0	0	0	1 0,69%	0	1 1,33%
подковообразная почка	1 0,31%	1 0,61%	0	0	0	0	1 0,69%	1 1,45%	0
Врожденные пороки сердца:	106 33,02%	52 31,90%	54 34,18%	67 37,85%	34 36,17%	33 39,76%	39 27,08%	18 26,09%	21 28,00%
Дефект межжелудочковой перегородки (всего):	13 4,05%	7 4,29%	6 3,80%	10 5,65%	6 6,38%	4 4,81%	3 2,08%	1 1,45%	2 2,67%
• без значимых гемодинамических нарушений	10 3,12%	6 3,68%	4 2,53%	8 4,52%	5 5,32%	3 3,61%	2 1,39%	1 1,45%	1 1,33%
• со значимыми гемодинамическими нарушениями, потребовавшими оперативного вмешательства	3 0,93%	1 0,61%	2 1,27%	2 1,13%	1 1,06%	1 1,20%	1 0,69%	0	1 1,33%
Дефект межпредсердной перегородки (всего):	71 22,12%	30 18,40%	41 25,95%	40 22,60%	17 18,09%	23 27,71%	31 21,53%	13 18,84%	18 24,00%
• без значимых гемодинамических нарушений	69 21,50%	29 17,79%	40 25,32%	38 21,47%	16 17,02%	22 26,51%	31 21,53%	13 18,84%	18 24,00%
• со значимыми гемодинамическими нарушениями, потребовавшими оперативного вмешательства	2 0,62%	1 0,61%	1 0,63%	2 1,13%	1 1,06%	1 1,20%	0	0	0
Двустворчатый аортальный клапан (у всех нормально функционирующий)	15 4,67%	9 3,68%	6 3,80%	12 6,78%	7 7,45%	5 6,02%	3 2,08%	2 2,89%	1 1,33%
Стеноз легочной артерии (у всех без значимых гемодинамических	4 1,25%	3 1,84%	1 0,63%	3 1,69%	2 2,13%	1	1 0,69%	1 1,45%	0

нарушений)									
Стеноз устья аорты (у всех без значимых гемодинамических нарушений)	3 0,93%	3 1,84%	0	2 1,13%	2 2,13%	0	1 0,69%	1 1,45%	0
Заболевания легких:	4 1,25%	3 1,84%	1 0,63%	3 1,69%	2 2,13%	1 1,20%	1 0,69%	1 1,45%	0
Бронхиальная астма	4 1,25%	3 1,84%	1 0,63%	3 1,69%	2 2,13%	1 1,20%	1 0,69%	1 1,45%	0
Заболевания эндокринной системы:	21 6,54%	5 3,07%	16 10,13%	11 6,21%	3 3,19%	8 9,64%	10 6,94%	2 2,90%	8 10,67%
хронический аутоиммунный тиреоидит (всего):	20 6,23%	5 3,07%	15 9,49%	11 6,21%	3 3,19%	8 9,64%	9 6,25%	2 2,90%	7 9,33%
• в стадии эутиреоза	17 5,30%	4 2,45%	13 8,23%	9 5,08%	2 2,13%	7 8,43%	8 5,56%	2 2,90%	6 8,00%
• в стадии гипотиреоза, потребовавший замещения тироксином	3 0,93%	1 0,61%	2 1,27%	2 1,13%	1 1,06%	1 1,20%	1 0,69%	0	1 1,33%
Гемиагенезия	1 0,31%	0	1 0,63%	0	0	0	1 0,69%	0	1 1,33%
Патология зрительного анализатора:	40 12,46%	21 12,88%	19 12,03%	24 13,56%	15 15,96%	9 10,84%	16 11,11%	6 8,70%	10 13,33%
косоглазие	34 10,59%	18 11,04%	16 10,13%	21 11,86%	13 13,83%	8 9,64%	13 9,03%	5 7,25%	8 10,67%
частичная атрофия зрительного нерва	6 1,87%	3 1,84%	3 1,90%	3 1,69%	2 2,13%	1 1,20%	3 2,08%	1 1,45%	2 2,67%
миопия высокой степени	1 0,31%	0	1 0,63%	1 0,56%	0	1 1,20%	0	0	0
Аномалии соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата:	39 12,15%	23 14,11%	16 10,13%	27 15,25%	13 13,83%	14 16,87%	12 8,33%	10 14,49%	2 2,67%
дисплазия тазобедренных	18	4	14	15	3	12	3	1	2

суставов	5,61%	2,45%	8,86%	8,47%	3,19%	14,46%	2,08%	1,45%	2,67%
паховая грыжа	21 6,54%	19 11,66%	2 1,27%	12 6,78%	10 10,64%	2 2,41%	9 6,25%	9 13,04%	0
Дерматологические заболевания:	23 7,17%	10 6,13%	13 8,23%	14 7,91%	7 7,45%	8 9,64%	8 5,56%	3 4,35%	5 6,67%
экзема	1 0,31%	1 0,61%	0	1 0,56%	1 1,06%	0	0	0	0
атопический дерматит	20 6,23%	8 4,91%	12 5,06%	12 6,78%	5 5,32%	7 8,43%	8 5,56%	3 4,35%	5 6,67%
витилиго	2 0,62%	1 0,61%	1 0,63%	2 1,13%	1 1,06%	1 1,20%	0	0	0
Аномалии развития половых органов:		28 17,18%	1 0,63%		14 14,89%	1 1,20%		14 20,29%	0
аплазия матки и влагалища			1 0,63%			1 1,20%			0
крипторхизм (всего):		25 15,34%			12 12,77%			13 18,84%	
• односторонний		8 4,91%			3 3,19%			5 7,25%	
• двусторонний		17 10,43%			9 9,57%			8 11,59%	
гипоспадия стволовая		1 0,61%			1 1,06%			0	
варикоцеле		2 1,23%			1 1,06%			1 1,45%	
Психо-неврологические проблемы:	212 66,04%	111 68,10%	101 63,92%	91 51,41%	50 53,19%	41 49,40%	121 84,03%	61 88,41%	60 80,00%
задержка психо-речевого развития, легкая степень	17 5,30%	9 5,52%	8 5,06%	9 5,08%	5 5,32%	4 4,82%	8 5,56%	4 5,78%	4 5,33%

(изолированное)									
синдром гипервозбудимости	176 54,83%	92 56,44%	84 53,16%	69 38,98%	38 40,43%	31 37,35%	107 74,31%	54 78,26%	53 70,67%
эписиндром (изолированный)	5 1,56%	3 1,84%	2 1,27%	4 2,26%	2 2,13%	2 2,41%	1 0,69%	1 1,45%	0
детский церебральный паралич (всего):	14 4,36%	7 4,29%	7 4,43%	9 5,08%	5 5,32%	4 4,82%	5 3,47%	2 2,90%	3 4,00%
гемиплегия:	11 3,43%	6 3,68%	5 3,16%	7 3,95%	4 4,26%	3 3,61%	4 2,78%	2 2,90%	2 2,67%
• гемиплегия (изолированная)	7	3	4	4	2	2	3	1	2
• гемиплегия + эписиндром	1	1	0	1	1	0	0	0	0
• гемиплегия + ЗПР	3	2	1	2	1	1	1	1	0
• гемиплегия + эписиндром + ЗПР	0	0	0	0	0	0	0	0	0
двусторонняя гемиплегия:	3 0,93%	1 0,61%	2 1,27%	2 1,13%	1 1,06%	1 1,20%	1 0,69%	0	1 1,33%
• двусторонняя гемиплегия (изолированная)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
• двусторонняя гемиплегия + эписиндром	1	0	1	1	0	1	0	0	0
• двусторонняя гемиплегия + ЗПР	1	1	0	1	1	0	0	0	0
• двусторонняя гемиплегия + эписиндром + ЗПР	1	0	1	0	0	0	1	0	1

Жалобы родителей низкорослых детей, родившихся с ЗВУР при первом посещении эндокринолога

Жалобы на:	общая группа N (%)			SGA без CCP N (%)			SGA с CCP N (%)		
	всего N = 321	М N = 163	Ж N = 158	всего N = 177	М N = 94	Ж N = 83	всего N = 144	М N = 69	Ж N = 75
отставание в росте от сверстников	321 100,0%	163 100%	158 100%	177 100%	94 100%	83 100%	144 100%	69 100%	75 100%
плохой аппетит или его отсутствие	249 77,6%	119 73,0%	130 82,3%	125 70,6%	59 62,8%	66 79,5%	124 86,1%	60 87,0%	64 85,3%
дефицит массы и её низкую прибавку	235 73,2%	110 67,5%	125 79,1%	116 65,5%	52 55,3%	64 77,1%	119 82,6%	58 84,1%	61 81,3%
гиперактивность	209 65,1%	109 66,9%	100 63,3%	82 46,3%	45 47,9%	37 44,6%	127 88,2%	64 92,8%	63 84,0%
повышенную утомляемость	34 10,6%	16 9,8%	18 11,4%	17 9,6%	9 9,6%	8 9,6%	17 11,8%	7 10,1%	10 13,3%

Показатели детей с ЗВУР на момент первого обращения к эндокринологу и верификации диагноза

	общая группа N (%)			SGA без ССР N (%)			SGA с ССР N (%)		
	всего N = 321	М N = 163	Ж N = 158	всего N = 177	М N = 94	Ж N = 83	всего N = 144	М N = 69	Ж N = 75
хронологический возраст на момент первого обращения к эндокринологу (годы)	3,79±2,28 3,36 0,24÷12,00	4,62±2,26 3,00 0,24÷12,00	3,96±2,28 4,00 0,32÷10,08	4,19±2,23 3,48 0,72÷12,00	3,86±2,33 3,00 0,88÷12,00	4,49±2,10 4,00 0,72÷10,80 **p=0,01400 0	3,30±2,24 3,00 0,24÷9,00 ⁰ p=0,00037	3,35±2,17 3,00 0,24÷7,00	3,25±2,34 3,00 0,32÷9,00 ⁰⁰⁰ p=0,000285
хронологический возраст на момент постановки диагноза (годы)	5,22±2,28 5,00 2,00÷14,0]	4,94±2,18 4,80 2,08÷13,00	5,50±2,36 5,24 2,00÷14,00 *p = 0,019000	5,57±2,46 5,16 2,24÷14,00	5,17±2,33 5,00 2,24÷13,00	5,96±2,52 5,32 2,64÷14,00 **p=0,03000 2	4,77±1,97 4,40 2,00÷9,16 ⁰ p=0,00997	4,67±1,97 4,28 2,08÷9,16 ⁰⁰ p=0,030000	4,88±1,98 4,56 2,00÷9,00 ***p=0,00780 0
Δ возраста на момент первого обращения и постановки диагноза (годы)	1,47±1,65 0,80 0,08÷8,00	1,26±1,41 0,61 0,08÷7,16	1,61±1,72 1,00 0,08÷8,00 *p = 0,038012	1,37±1,71 0,68 0,08÷8,00	1,23±1,52 0,52 0,08÷7,16	1,49±1,88 0,80 0,08÷8,00	1,53±1,41 1,12 0,08÷5,32 ⁰ p=0,02550 0	1,32±1,30 0,64 0,08÷4,72	1,76±1,502 1,56 0,08÷5,32
SDS роста на момент постановки диагноза	-3,08±0,67 -3,01 -4,85÷-2,01	-3,02±0,66 -3,00 -4,48÷-2,01	-3,32±0,67 -3,20 -4,48÷-2,14 *p = 0,000365	-2,92±0,54 -2,90 -4,09÷-2,01	-2,76±0,54 -2,72 -4,09÷-2,01	-3,10±0,54 -3,00 -4,02÷-2,22 **p=0,00013 9	-3,27±0,75 -3,20 -4,85÷-2,10 ⁰ p=0,00000 7	-3,26±0,81 -3,25 -4,85÷-2,10 ⁰⁰ p = 0,000077	-3,30±0,69 -3,18 -4,48÷-2,14 ⁰⁰⁰ p = 0,028000

скорость роста на момент постановки диагноза	4,48±0,73 4,50 3,00÷6,50	4,58±0,56 4,50 3,50÷6,50	4,36±0,85 4,10 3,00÷6,30 *p = 0,000770	4,47±0,77 4,50 3,00÷6,50	4,57±0,62 4,50 3,60÷6,50	4,38±0,87 4,48 3,00÷6,04	4,48±0,69 4,48 3,00÷6,30	4,59±0,52 4,50 3,50÷6,00	4,34±0,84 4,00 3,00÷6,30 ***p=0,00165 1
SDS скорости роста на момент постановки диагноза	-1,16±0,78 -1,06 -2,92÷0,23	-0,82±0,70 -0,64 -2,40÷0,08	-1,49±0,71 -1,51 -2,92÷0,23	-0,89±0,73 -0,74 -2,46÷0,17	-0,50±0,56 -0,33 [-2,40÷0,06]	-1,36±0,62 -1,38 -2,46÷0,17 **p=0,00001 1	-1,40±0,75 -1,49 -2,92÷0,23 ⁰ p=0,00917 2	-1,17±0,68 -1,22 -2,10÷0,08 ⁰⁰ p = 0,000012	-1,58±0,75 -1,65 -2,92÷0,23 ⁰⁰⁰ p = 0,023146 ***p= 0,000353

***p** – достоверность различий между мальчиками и девочками (общие группы)

****p** – достоверность различий между мальчиками и девочками (дети без ССР)

*****p** – достоверность различий между мальчиками и девочками (дети с ССР)

⁰p – достоверность различий между детьми с и без ССР

⁰⁰p – достоверность различий между мальчиками с и без ССР

⁰⁰⁰p – достоверность различий между девочками с и без ССР

Фенотипические особенности детей, родившихся с ЗВУР

	общая группа N (%)			без ССР N (%)			с ССР N (%)		
	всего N = 321	М N = 163	Ж N = 158	всего N = 177	М N = 94	Ж N = 83	всего N = 144	М N = 69	Ж N = 75
большой выступающий лоб	119 37,07%	60 36,81%	59 37,34%	18 10,17%	10 10,64%	8 9,64%	101 70,14%	50 72,46%	51 68,00%
Гипоплазия нижней челюсти	124 38,63%	60 36,81%	64 40,51%	13 7,34%	7 7,45%	6 7,23%	111 77,08%	53 76,81%	58 77,33%
«треугольное» лицо	130 40,50%	64 39,26%	66 41,77%	11 6,32%	6 6,38%	5 6,03%	119 82,64%	58 84,06%	61 81,33%
опущенные уголки рта	68 21,18%	35 21,47%	33 20,89%	15 8,47%	9 9,57%	6 7,23%	53 36,81%	26 37,68%	27 36,00%
тонкие губы	99 30,84%	48 29,45%	51 32,28%	13 7,34%	8 8,51%	5 6,03%	86 59,72%	40 57,97%	46 61,33%
неправильный рост зубов	115 35,83%	59 36,20%	56 35,44%	26 14,69%	15 15,96%	11 13,25%	89 61,82%	44 63,77%	45 60,00%
дисплазия эмали молочных зубов	53 16,51%	29 17,79%	24 15,19%	25 14,12%	14 14,89%	11 13,25%	28 19,44%	15 21,74%	13 17,33%
«готическое» нёбо	100 31,15%	48 29,45%	52 32,91%	31 17,51%	15 15,96%	16 19,28%	69 47,92%	33 47,83%	36 48,00%
птоз век	16 4,98%	10 6,13%	6 3,80%	4 2,26%	3 3,19%	1 1,20%	12 8,33%	7 10,14%	5 6,67%
эпикант	43 13,40%	23 14,11%	20 12,66%	14 7,91%	8 8,51%	6 7,23%	29 20,14%	15 21,74%	14 18,66%
оттопыренные уши	63 19,63%	34 20,86%	29 18,35%	28 15,82%	16 17,02%	12 14,46%	35 24,31%	18 26,09%	17 22,66%

низкий рост волос на шее сзади	13 4,05%	6 3,68%	7 4,43%	8 4,52%	4 4,26%	4 4,82%	5 3,47%	2 2,90%	3 4,00%
клинодактилия V пальцев кистей	178 55,45%	88 53,99%	90 56,96%	34 19,21%	19 20,21%	15 21,74%	144 100,00%	69 100,00%	75 100,00%
асимметрия тела	63 19,63%	32 19,63%	31 19,62%	0	0	0	63 43,75%	32 46,38%	31 41,33%
Пигментные пятна цвета «кофе с молоком»	26 8,10%	9 5,52%	17 10,76%	16 9,04%	6 6,38%	10 12,05%	10 6,94%	3 4,35%	7 9,33%

Костное созревание у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 287	М N = 146	Ж N = 141	всего N = 158	М N = 83	Ж N = 75	всего N = 129	М N = 63	Ж N = 66
ХВ (годы)	5,15±2,02 5,00 [2,00÷14,00]	4,86±2,05 4,76 [2,08÷13,00]	5,45±1,94 5,26 [2,00÷14,00] <i>*p=0,000953</i>	5,56±2,26 5,24 [2,00÷14,00]	5,21±2,39 4,98 [2,24÷13,00]	5,95±2,03 5,40 [2,48÷14,00] <i>**p=0,001617</i>	4,66±1,54 4,56 [2,00÷9,16] <i>⁰p=0,000860</i>	4,42±1,37 4,32 [2,08÷9,16]	4,89±1,66 5,68 [2,00÷9,00] <i>***p=0,001529</i>
КВ (годы)	3,26±2,39 3,00 [0,24÷14,00]	2,90±2,35 2,50 [0,48÷13,00]	3,62±2,38 3,50 [0,24÷14,00] <i>*p=0,001949</i>	3,69±2,61 3,00 [0,48÷14,00]	3,20±2,71 2,50 [0,24÷13,00]	4,20±2,43 4,00 [0,48÷14,00] <i>**p=0,000982</i>	2,73±1,97 2,0 [0,24÷9,00] <i>⁰p=0,001181</i>	2,49±1,72 2,00 [0,48÷9,00]	2,96±2,17 2,25 [0,24÷9,00] <i>***p=0,001354</i>
Δ ХВ-КВ (годы)	1,92±0,69 2,00 [0,00÷3,40]	1,98±0,67 2,08 [0,00÷3,40]	1,85±0,71 1,98 [0,00÷3,32]	1,88±0,67 2,00 [0,00÷3,40]	1,99±0,67 2,08 [0,00÷3,40]	1,77±0,65 1,88 [0,00÷2,85]	1,96±0,71 2,14 [0,00÷3,32]	1,98±0,65 2,14 [0,00÷3,32]	1,95±0,78 2,14 [0,00÷3,32]
значимость коррелиции между ХВ и Δ ХВ-КВ	r= -0,4356 p=0,000	r= -0,3237 p=0,000	r= -0,5380 p=0,000	r= -0,4222 p=0,000	r= -0,3237 p=0,000	r= -0,5151 p=0,000	r= -0,7378 p=0,00	r= -0,3654 p=0,003	r= -0,5624 p=0,000

**p* - достоверность различий между мальчиками и девочками (общая группа)

***p* - достоверность различий между мальчиками и девочками без ССР

****p* - достоверность различий между мальчиками и девочками с ССР

⁰p - достоверность различий между детьми без и с ССР (общие группы)

Спонтанная прогрессия костного созревания у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР

	годы	общая группа			без ССР			с ССР		
		всего N = 146	М N = 77	Ж N = 69	всего N = 78	М N = 42	Ж N = 36	всего N = 68	М N = 35	Ж N = 33
И с х о д н о	XВ ₀	5,26±1,92 5,00 [2,08÷13,00]	4,94±2,09 4,56 [2,08÷13,00]	5,62±1,65 5,72 [2,64÷9,72] <i>*p=0,001164</i>	5,57±2,22 5,16 [2,64÷13,00]	5,29±2,46 4,84 [2,64÷13,00]	5,91±1,86 6,00 [2,64÷9,72] <i>**p=0,025020</i>	4,91±1,43 4,72 [2,08÷9,16]	4,53±1,47 4,16 [2,08÷9,16]	5,30±1,31 5,24 [3,08÷9,00] <i>***p=0,013647</i>
	KB ₀	3,44±2,28 3,00 [0,48÷13,00]	3,01±2,44 2,50 [0,48÷13,00]	3,91±2,00 4,16 [0,48÷9,00] <i>*p = 0,000566</i>	3,72±2,57 3,00 [1,00÷13,00]	3,32±2,84 2,65 [1,00÷13,00]	4,19±2,15 5,00 [1,00÷9,00] <i>**p=0,014460</i>	3,11±1,86 2,75 [0,48÷9,00]	2,65±1,82 2,00 [0,48÷9,00]	3,60±1,80 3,16 [0,48÷9,00] <i>***p=0,013415</i>
	Δ (XB-KB) ₀	1,87±0,69 2,00 [0,00÷3,40]	1,99±0,68 2,08 [0,00÷3,40]	1,75±0,67 1,82 [0,00÷2,72] <i>*p=0,037398</i>	1,87±0,67 1,99 [0,00÷3,40]	1,97±0,71 2,08 [0,00÷3,40]	1,76±0,62 1,82 [0,72÷2,68]	1,88±0,71 2,00 [0,00÷3,32]	2,01±0,66 2,16 [0,16÷3,32]	1,74±0,74 1,90 [0,00÷2,72]
чер ез 2 год а	XВ _{2 года}	7,28±1,92 6,88 [4,08÷14,48]	6,88±2,00 6,48 [4,08÷14,48]	7,73±1,73 8,00 [4,64÷12,40] <i>*p = 0,000479</i>	7,60±2,18 7,48 [4,08÷14,48]	7,16±2,34 6,64 [4,08÷14,48]	8,13±1,89 8,24 [4,64÷12,40] <i>**p=0,007447</i>	6,91±1,49 6,68 [4,16÷11,48]	6,55±1,48 6,32 [2,16÷11,48]	7,29±1,43 7,24 [4,80÷11,32] <i>^p = 0,041008</i> <i>***p=0,024289</i>
	KB _{2 года}	5,75±2,37 5,00 [2,00÷15,00]	5,28±2,45 4,48 [2,00÷15,00]	6,28±2,18 6,80 [3,00÷12,00] <i>*p=0,001363</i>	6,03±2,68 5,80 [2,00÷15,00]	5,51±2,85 5,00 [2,00÷15,00]	6,64±2,36 6,80 [3,00÷12,00] <i>**p=0,01154</i>	5,42±1,94 5,00 [2,00÷11,00]	4,99±1,87 4,48 [2,00÷11,00]	5,88±1,94 5,80 [3,00÷11,00] <i>***p=0,03925</i>

3-2
го
да

							3			6
	Δ (XB-KB) 2 года	1,54±0,65 1,60 [-0,52÷2,88]	1,63±0,62 1,72 [-0,52÷2,88]	1,45±0,67 1,48 [-0,08÷2,84]	1,57±0,69 1,60 [-0,52÷2,88]	1,64±0,72 1,64 [-0,52÷2,88]	1,49±0,66 1,52 [0,00÷2,84]	1,51±0,60 1,62 [-0,08÷2,80]	1,60±0,48 1,76 [0,48÷2,24]	1,41±0,69 1,48 [-0,08÷2,80]
через 4 года	XB 4 года	9,43±1,94 9,16 [5,88÷15,32]	8,91±1,94 8,64 [5,88÷15,32]	10,01±1,78 10,08 [6,48÷14,72] <i>*p=0,000077</i>	9,69±2,11 9,32 [6,24÷15,32]	9,18±2,19 8,80 [6,24÷15,32]	10,28±1,87 10,32 [7,00÷14,72] <i>**p=0,00463</i> 3	9,13±1,69 8,88 [5,88÷13,40]	8,58±1,56 8,08 [5,88÷12,64]	9,72±1,65 9,72 [6,48÷13,40] <i>***p=0,00609</i> 7
	KB 4 года	8,57±2,42 7,80 [4,16÷16,00]	7,90±2,37 7,50 [4,16÷16,00]	9,31±2,28 9,80 [5,00÷15,00] <i>*p=0,000096</i>	8,79±2,68 7,80 [4,16÷16,00]	8,14±2,74 7,65 [4,16÷16,00]	9,54±2,43 9,80 [5,00÷15,00] <i>**p=0,00660</i> 3	8,52±2,52 7,80 [4,16÷16,00]	8,08±2,76 7,00 [4,16÷16,00]	9,07±2,10 9,50 [5,00÷14,00] <i>***p=0,004860</i>
	Δ (XB-KB) 4 года	0,86±0,63 0,88 [-1,00÷2,32]	1,01±0,57 1,00 [-1,00÷2,32]	0,70±0,65 0,68 [-1,00÷2,08] <i>*p=0,000422</i>	0,90±0,70 0,95 [-1,00÷2,32]	1,04±0,67 1,06 [-1,00÷2,32]	0,74±0,69 0,64 [-0,60÷2,08] <i>**p=0,03236</i> 1	0,82±0,55 0,84 [-1,00÷2,08]	0,97±0,43 1,00 [-0,36÷1,72]	0,65±0,62 0,72 [-1,00÷2,08] <i>***p=0,00269</i> 8
через 6 лет	XB 6 лет	11,42±1,75 11,36 [8,08÷16,16]	10,93±1,70 10,72 [8,08÷16,16]	11,97±1,66 12,08 [8,72÷15,48] <i>*p=0,000119</i>	11,55±1,88 11,44 [8,32÷16,16]	11,14±1,90 11,08 [8,32÷16,16]	12,03±1,76 12,08 [8,88÷15,48] <i>**p=0,01926</i> 4	11,28±1,60 11,24 [8,08÷14,48]	10,68±1,41 10,40 [8,08÷13,64]	11,91±1,56 12,00 [8,72÷14,48] <i>***p=0,00211</i> 3
	KB 6 лет	11,21±2,25 11,00 [6,80÷18,00]	10,51±2,17 10,00 [6,80÷18,00]	11,98±2,10 12,00 [7,80÷17,00] <i>*p=0,000031</i>	11,25±2,45 11,00 [6,80÷18,00]	10,65±2,53 10,00 [6,80÷18,00]	11,94±2,18 12,00 [7,80÷17,00] <i>**p=0,00767</i> 3	11,16±2,03 11,00 [7,80÷16,00]	10,34±1,66 10,00 [7,80÷14,00]	12,03±2,04 12,00 [7,80÷16,00] <i>***p=0,00109</i> 8
	Δ (XB-KB) 6 лет	0,22±0,64 0,30 [-2,00÷1,92]	0,43±0,62 0,48 [-2,00÷1,92]	-0,02±0,58 0,08 [-1,76÷1,16] <i>*p</i>	0,30±0,69 0,40 [-2,00÷1,92]	0,49±0,75 0,58 [-2,00÷1,92]	0,09±0,54 0,08 [-1,52÷1,16] <i>**p=0,00059</i>	0,12±0,57 0,24 [-1,76÷1,20]	0,36±0,42 0,32 [-0,68÷1,20]	-0,14±0,61 0,08 [-1,76÷0,72] <i>***p=0,00063</i>

				=0,000002			7			2
--	--	--	--	-----------	--	--	---	--	--	---

- *p - достоверность различий между мальчиками и девочками (общая группа)
- **p - достоверность различий между мальчиками и девочками без ССР
- ***p - достоверность различий между мальчиками и девочками с ССР
- ^p - достоверность различий между девочками без и с ССР

Половое развитие и конечный рост и у низкорослых детей, родившихся с ЗВУР

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 113	М N = 64	Ж N = 49	всего N = 54	М N = 31	Ж N = 23	всего N = 59	М N = 33	Ж N = 26
ХВ начала пубертата (годы)	11,42±1,12 11,48 7,24÷13,24	11,65±0,76 11,64 9,24÷13,24	11,14±1,42 11,40 7,24÷13,00 [*] p = 0,014231	11,84±0,76 12,00 10,00÷13,24	12,02±0,67 12,16 10,48÷13,24	11,59±0,83 11,48 10,00÷12,80	11,46±1,27 11,48 7,24÷13,00 ^o p = 0,000217	11,28±0,70 11,48 9,24÷12,32 ^v p = 0,000059	10,67±1,70 11,16 7,24÷13,00 [^] p = 0,015754
ХВ менархе (годы)			13,32±1,32 13,64 9,72÷14,88			13,91±0,72 13,88 12,48÷14,88			12,77±1,54 13,24 9,72÷14,80 [^] p = 0,006293
Δ ХВ начала пубертата – ХВ менархе (годы)			2,19±0,23 2,16 1,80÷2,68			2,30±0,22 2,32 1,84÷2,68			2,10±0,21 2,04 1,80÷2,64
СРР (см)	167,51±8,92 168,50 146,00÷183,00	173,95±4,63 174,50 164,50÷183,00	159,43±5,90 160,50 146,00÷172,00 [*] p = 0,000000	166,64±8,83 167,60 146,00÷182,00	172,76±4,91 171,60 165,00÷182,00	159,06±6,36 160,50 146,00÷168,50 ^{**} p=0,00000 0	168,33±9,00 170,50 150,00÷183,00	175,06±4,13 175,50 164,50÷183,00	159,79±5,52 161,00 150,00÷172,00 ^{***} p=0,00000 0
SDS СРР	-0,29±0,87 -0,25 -2,67÷1,66	-0,16±0,73 -0,11 -1,53÷1,10	-0,46±1,01 -0,25 -2,67÷1,66	-0,46±0,93 -0,42 -2,67÷1,10	-0,39±0,78 -0,51 -1,46÷1,10	-0,54±1,10 -0,25 -2,67÷1,08 ^{**} p=0,00100 0	-0,13±0,79 -0,09 -2,00÷1,66	0,05±0,62 0,12 -1,53÷1,10 ^v p = 0,034362	-0,37±0,92 -0,17 -2,00÷1,66

конечный достигнутый рост (см) (КДР)	151,35±8,56 154,50 134,40÷165,90	157,95±3,91 158,45 143,40÷165,90	143,07±4,67 144,90 134,40÷148,50 *p = 0,000000	152,39±8,06 155,85 134,40÷165,90	158,83±2,53 158,80 155,40÷165,90	144,40±4,55 146,60 134,40÷148,50 **p=0,000000	150,37±8,97 149,20 134,50÷163,90	157,13±4,77 158,20 143,40÷163,90	141,78±4,54 142,80 134,50÷148,50 ^p = 0,015469 ***p = 0,000000
SDS _{кдр}	-2,83±0,77 -2,64 -4,71÷1,32	-2,52±0,59 -2,44 -4,71÷-1,32	-3,23±0,79 -2,95 -4,60÷-2,25 *p = 0,000001	-2,69±0,69 -2,56 -4,60÷1,32	-2,39±0,39 -2,39 -2,92÷-1,32	-3,07±0,80 -2,65 -4,60÷-2,27 **p=0,002777	-2,96±0,82 -2,77 -4,71÷-1,62 °p = 0,047612	-2,63±0,72 -2,48 -4,71÷-1,62	-3,37±0,76 -3,21 -4,59÷-2,25 ***p = 0,000195
Δ CPP–КДР (см)	16,16±4,58 15,70 7,10÷29,60	15,99±4,30 16,75 9,40÷29,60	16,36±4,95 15,20 7,10÷29,00	14,25±3,60 13,90 9,00÷20,00	13,93±3,84 13,60 9,40÷19,70	14,66±3,31 13,90 9,00÷20,00	17,96±4,71 17,40 7,10÷29,60 °p = 0,000032	17,93±3,82 17,70 11,90÷29,60 ^p = 0,000529	18,01±5,72 15,75 7,10÷29,00 ^p = 0,037337
Δ SDS _{срр} –SDS _{кдр}	2,54±0,83 2,53 1,14÷4,84	2,35±0,69 2,52 1,27÷4,45	2,77±0,93 2,53 1,14÷4,84 *p = 0,024490	2,24±0,78 2,17 1,14÷4,53	2,00±0,62 1,61 1,27÷2,98	2,53±0,86 2,33 1,14÷4,53 **p=0,021494	2,83±0,77 2,64 1,18÷4,84 °p = 0,00019	2,69±0,58 2,65 1,67÷4,45 ^p = 0,000144	3,00±0,95 2,63 1,18÷4,84
значимость коррелиции между КДР и ХВ начала пубертата	r= 0,4494 p=0,000	r= 0,6584 p=0,000	r= 0,4596 p=0,01	r= 0,3604 p=0,006	-	-	r= 0,4916 p=0,000	r= 0,8555 p=0,000	r= 0,4958 p=0,010
значимость коррелиции между SDS _{кдр} и ХВ начала пубертата	r= 0,5488 p=0,000	r= 0,6477 p=0,000	r= 0,4551 p=0,01	r= 0,4058 p=0,002	-	-	r= 0,5986 p=0,000	r= 0,8505 p=0,000	-
значимость коррелиции			r= 0,4848 p=0,000			-			r= 0,5183 p=0,007

между КДР и ХВ менархе									
значимость коррелиции между SDS _{кдр} и ХВ менархе			r= 0,4637 p=0,01			-			r= 0,5188 p=0,007

- *p - достоверность различий между мальчиками и девочками (общ. группа) ⁰p - достоверность различий между детьми без и с ССР (общ. группы)
- **p - достоверность различий между мальчиками и девочками без ССР _vp - достоверность различий между мальчиками без и с ССР
- ***p - достоверность различий между мальчиками и девочками с ССР [^]p - достоверность различий между девочками без и с ССР

Показатели СТГ и ИФР1 у низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 253	М N = 130	Ж N = 123	всего N = 133	М N = 72	Ж N = 61	всего N = 120	М N = 58	Ж N = 62
ХВ (годы)	6,48±2,41 6,48 2,00÷12,40	6,39±2,29 6,64 2,00÷11,64	6,55±2,51 6,16 2,00÷12,40	6,38±2,29 6,64 2,48÷11,80	6,23±2,06 6,64 2,48÷9,72	6,50±2,48 6,28 2,64÷11,80	6,59±2,54 6,28 2,00÷12,40	6,55±2,52 6,40 2,00÷11,64	6,64±2,59 6,16 2,00÷12,40
SDS роста на момент обследования	-3,04±0,72 -3,96 -4,92÷-2,01	-2,96±0,76 -2,78 -4,85÷-2,01	-3,13±0,66 -3,03 -4,92÷-2,08 *p = 0,021342	-2,90±0,62 -2,81 -4,92÷-2,01	-2,73±0,59 -2,57 -4,21÷-2,01	-3,09±0,61 -2,97 -4,92÷-2,24 **p=0,000343	-3,20±0,78 -3,17 -4,85÷-2,08 ⁰ p = 0,001903	-3,25±0,86 -3,35 -4,85÷-2,11 ⁰⁰ p = 0,000833	-3,15±0,70 -3,15 -4,44÷-2,08
СТГ базальный (нг/мл)	2,20±3,63 0,80 0,01÷22,20	2,59±3,96 1,00 0,01÷22,20	1,78±3,21 0,80 0,02÷18,19	1,56±3,08 0,60 0,01÷18,19	1,69±2,23 0,74 0,01÷8,70	1,41±3,87 0,40 0,03÷18,19 **p=0,004110	2,90±4,06 1,30 0,02÷22,20 ⁰ p = 0,000012	3,71±5,20 1,60 0,10÷22,20 ⁰⁰ p = 0,03286	2,15±2,37 1,20 0,02÷10,10 ⁰⁰⁰ p=0,000005
Среднее значение СТГ на стимуляц. пробе (нг/мл)	9,48±5,58 8,49 1,75÷28,35	9,77±5,67 8,87 1,84÷28,35	9,18±5,49 7,25 1,75÷25,30	8,96±5,06 7,21 2,65÷19,56	7,84±5,22 8,61 2,65÷19,56	7,92±4,70 5,39 3,20÷19,40 **p=0,011376	10,07±6,07 9,09 1,75÷28,35	9,70±6,24 8,87 1,84÷28,35	10,41±5,94 9,50 1,73÷25,30 ⁰⁰⁰ p=0,018537
Макс.СТГ на стимуляционно й пробе (нг/мл)	18,25±7,37 16,60 3,74÷37,70	18,77±6,72 17,30 3,74÷36,20	17,69±7,98 14,50 4,38÷37,70 *p = 0,012476	18,06±6,71 15,50 7,40÷36,20	19,81±6,87 17,60 7,40÷36,20	16,00±5,93 13,60 9,59÷30,20 **p=0,000025	18,45±8,05 17,25 3,74÷37,70	17,48±6,36 16,60 3,74÷31,10	19,36±9,33 17,61 4,38÷37,70 ⁰⁰⁰ p=0,019108
ИФР1 (нг/мл)	89,89±57,86 68,60	95,17±58,81 72,00	84,30±56,54 68,00	86,74±54,78 68,60	93,06±62,14 70,55	79,29±43,90 57,70	93,37±61,14 68,50	97,79±54,81 78,00	89,23±66,70 68,00

	19,50÷333,6 0	19,50÷262,0 0	30,30÷333,6 0 *p = 0,047014	19,50÷262,0 0	19,50÷262,0 0	34,00÷160,0 0	20,80÷333,6 0	20,80÷210,0 0	30,30÷333,6 0
SDS ИФР1	-1,04±1,66 -0,92 -4,35÷3,49	-0,90±1,65 -0,80 -4,35÷2,43	-1,19±1,67 -1,57 -3,88÷3,49 *p = 0,047397	-1,09±1,57 -0,92 -4,35÷2,43	-1,00±1,69 -0,80 -4,35÷2,43	-1,21±1,41 -1,08 -3,19÷1,17	-0,99±1,77 -1,26 -3,99÷3,49	-0,79±1,62 -0,72 -3,99÷2,07	-1,17±1,90 -1,90 -3,88÷3,49
значимость корреляций между:									
SDS роста и SDS ИФР1	r= 0,1312 p=0,038	-	-	r= 0,3831 p=0,000	r= 0,2718 p=0,021	r= 0,5368 p=0,000	-	-	-
SDS роста и средним значением СТГ на пробе	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SDS роста и макс. СТГ на пробе	-	r= 0,1765 p=0,045	-	r= 0,2128 p=0,014	-	-	-	-	-
средним значением СТГ на пробе и SDS ИФР1	r= 0,1357 p=0,031	-	r= 0,2620 p=0,003	-	r= 0,3108 p=0,008	r= 0,5489 p=0,000	r= 0,2132 p=0,019	r= 0,53651 p=0,005	-
макс. СТГ на пробе и SDS ИФР1	r= 0,2342 p=0,000	-	r= 0,3788 p=0,000	-	r= 0,2506 p=0,034	r= 0,6257 p=0,000	r= 0,3457 p=0,000	r= 0,5330 p=0,000	r= 0,2752 p=0,030

*p – достоверность различий между мальчиками и девочками (общие группы)

**p – достоверность различий между мальчиками и девочками (дети без ССР)

⁰p – достоверность различий между детьми с и без ССР (общие группы)

⁰⁰p – достоверность различий между мальчиками с и без ССР

p^{000} – достоверность различий между девочками с и без ССР
 r - коэффициент корреляции

Показатели СТГ, ИФР1, ИФР2 и ИФСБЗ у низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 63	М N = 30	Ж N = 33	всего N = 34	М N = 18	Ж N = 16	всего N = 29	М N = 12	Ж N = 17
хронологический возраст (годы)	6,07±2,00 6,40 2,00÷9,32	5,86±1,95 5,60 2,48÷9,32	6,25±2,06 6,64 2,00÷9,24	5,88±1,48 5,94 3,64÷8,64	5,63±1,42 5,56 3,64÷8,64	6,13±1,55 6,56 3,72÷8,16	6,41±2,42 7,08 2,00÷9,32	6,47±2,41 6,98 2,48÷9,32	6,37±2,49 7,08 2,00÷9,24
SDS роста на момент обследования	-3,10±0,67 -3,07 -4,85÷-2,12	-3,13±0,79 -3,16 -4,85÷-2,12	-3,08±0,54 -3,00 -4,11÷-2,14	-2,88±0,53 -2,81 -3,82÷-2,12	-2,68±0,55 -2,62 -3,58÷-2,12	-3,08±0,43 -2,92 -3,82÷-2,61 **p=0,04785 4	-3,34±0,74 -3,25 -4,85÷-2,14	-3,72±0,73 -3,59 -4,85÷-2,68 ⁰ p = 0,001202	-3,08±0,64 -3,18 -4,11÷-2,14 ***p=0,04330 8
СТГ базальный (нг/мл)	2,67±3,51 0,80 0,02÷14,40	4,42±4,23 3,80 0,01÷14,40	1,08±1,48 0,40 0,02÷5,12 *p = 0,01784	1,47±2,05 0,40 0,04÷7,20	2,63±2,41 2,10 0,20÷7,20	0,31±0,20 0,40 0,04÷0,60 **p=0,00328 5	3,22±3,79 1,10 0,02÷14,40	5,24±4,94 6,60 0,10÷14,40	1,80±1,79 1,10 0,02÷5,12 ⁰⁰ p = 0,041870
Среднее значение СТГ на стимуляц. пробе (нг/мл)	9,55±5,76 7,79 1,84÷22,00	11,22±6,47 10,84 1,84÷22,00	8,03±4,59 5,21 3,11÷16,26	8,98±5,31 6,43 3,86÷19,56	11,68±5,16 11,67 4,56÷19,56	6,29±4,02 4,49 3,86÷14,35 **p=0,00056 4	9,59±6,02 9,50 1,84÷22,00	9,48±7,85 6,70 1,84÷22,00	9,67±4,60 9,50 3,1÷16,26 ⁰⁰ p = 0,020158
Макс.СТГ на стимуляц. пробе (нг/мл)	15,88±8,34 15,88 5,70÷37,70	20,01±7,77 22,11 5,70÷33,50	16,89±8,66 14,90 6,50÷37,70	17,61±6,90 15,74 6,50÷33,50	22,00±6,42 23,40 12,20÷33,50	13,21±4,01 14,17 6,50÷19,72 **p=0,00027 5	18,59±9,62 15,88 5,70÷37,70	16,10±8,10 15,55 5,70÷27,10	20,35±10,43 16,60 6,92÷37,70 ⁰⁰ p = 0,025737
ИФР1 (нг/мл)	87,83±64,17 79,00 19,50÷333,6 0	82,97±51,32 73,15 19,50÷214,5 0	92,24±74,49 79,00 31,30÷333,6 0	88,69±53,68 79,10 19,50÷214,5 0	88,89±57,02 88,00 19,50÷214,5 0	88,49±51,99 79,10 35,40÷153,3 0	90,40±75,58 64,70 31,30÷333,6 0	82,79±44,91 73,15 35,20÷159,9 0	95,76±92,38 61,00 31,30÷333,60
SDS ИФР1	-1,03±1,93 -0,92 -4,45÷3,49	-0,98±1,92 -1,21 -4,45÷2,54	-1,07±1,95 -0,92 -3,88÷3,49	-0,89±1,90 -0,77 -4,45÷2,54	-0,76±2,10 -0,54 -4,45÷2,54	-1,03±1,73 -0,87 -2,95÷1,28	-1,04±1,95 -1,57 -3,88÷3,49	-0,93±1,61 -1,29 -2,44÷2,21	-1,11±2,19 -1,57 -3,88÷3,49
ИФР2 (нг/мл)	1010,15±346,10 942,90 518,70÷2127,40	1009,55±274,40 955,35 518,70÷1609,40	1019,89±410,31 937,90 555,70÷2127,40	1041,31±322,60 955,35 652,35÷2127,40	1007,82±209,41 947,80 766,60÷1451,20	1074,79±410,89 1023,40 652,80÷2127,40	1000,61±374,29 937,90 555,70÷1921,40	1063,49±331,37 969,20 651,40÷1609,40	956,23±405,72 919,07 555,70÷1921,40
ИФСБЗ (нг/мл)	3177,9±1520,2 2632,5 1006,8÷7155,0	2963,6±1527,3 2359,4 1194,6÷7155,0	3372,7±1510,5 3714,3 1006,8÷5889,2	3207,7±1356,5 2648,7 1294,6÷6164,8	2907,1±1237,5 2616,6 1294,6÷6164,8	3508,3±1441,8 4273,8 1694,4÷5546,4	3252,2±1699,3 2793,1 1006,8÷7155,0	3262,3±1897,2 2320,3 1731,6÷7155,0	3245,1±1605,9 3123,6 1006,8÷5889,2
значимость корреляций между:									
ИФР1 и ИФСБЗ	r= 0,6433 p=0,000	r= 0,6861 p=0,000	r= 0,6309 p=0,000	r= 0,7213 p=0,000	r= 0,6216 p=0,010	r= 0,8644 p=0,000	r= 0,5791 p=0,001	r= 0,8204 p=0,001	r= 0,5540 p=0,021
SDS ИФР1 и ИФСБЗ	r= 0,7608 p=0,000	r= 0,7397 p=0,000	r= 0,8001 p=0,000	r= 0,7316 p=0,000	r= 0,6437 p=0,007	r= 0,9237 p=0,000	r= 0,7789 p=0,000	r= 0,9296 p=0,000	r= 0,7228 p=0,001

ИФР2 и ИРФСБЗ	r= 0,6284 p=0,000	r= 0,5317 p=0,002	r= 0,6999 p=0,00	r= 0,5241 p=0,002	-	r= 0,6822 p=0,004	r= 0,6562 p=0,000	r= 0,6668 p=0,018	r= 0,6774 p=0,003
ИФР2 и SDS роста	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SDS роста и ИРФСБЗ	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p – достоверность различий между мальчиками и девочками (общие группы)
(дети без ССР)

⁰p – достоверность различий между мальчиками с и без ССР

**p – достоверность различий между мальчиками и девочками

⁰⁰p – достоверность различий между девочками с и без ССР

r – коэффициент корреляции

Распределение детей по группам в зависимости от показателей СТГ, ИФР1 (без ССР/с ССР)

всего N = 253	Группа 1			Группа 2			Группа 3			Группа 4		
	СТГ ↓ или низко-N		ИФР1 ↓	СТГ N/ИФР1 ↓ или СТГ ↑/ИФР1 низко-N			СТГ N/↑ ИФР1 N			СТГ ↑ ИФР1 ↑		
	всего N = 49	без ССР N = 23	с ССР N = 26	всего N = 67	без ССР N = 40	с ССР N = 27	всего N = 119	без ССР N = 67	с ССР N = 52	всего N = 18	без ССР N = 3	с ССР N = 15
ХВ (годы)	6,01±2,32 6,64 2,00÷9,72	5,94±1,65 6,40 3,48÷8,56	6,07±2,82 5,70 2,00÷9,72	6,18±2,23 6,40 2,64÷12,16	5,42±1,90 5,36 2,64÷8,08	7,31±2,25 7,32 3,64÷12,16 ^^p = 0,00706	6,95±2,57 6,48 2,00÷12,40 **p = 0,035134	7,22±2,41 6,88 2,48÷11,80 xxp = 0,016855 xxxxp = 0,000104	6,61±2,76 5,76 2,00÷12,40	5,73±1,61 5,86 3,64-8,24	4,48±0,80 4,56 3,64-5,24 xxxxxxp = 0,028371	6,14±1,42 6,56 4,08-8,24
SDS роста на момент обследования	-3,32±0,64 -3,13 -4,35÷-2,15	-3,26±0,54 -3,11 -4,35÷-2,50	-3,38±0,72 -3,39 -4,27÷-2,15	-3,14±0,81 -3,15 -4,92÷-2,12	-3,01±0,68 -3,02 -4,92÷-2,12	-3,34±0,94 -3,25 -4,85÷-2,14	-2,78±0,58 -2,70 -4,42÷-2,01 **p = 0,000001 ***p = 0,001568	-2,69±0,51 -2,63 -4,21÷-2,01 xxp = 0,000013 xxxxp = 0,003444	-2,90±0,66 -2,80 -4,42÷-2,08 °°p = 0,007210	-3,47±0,69 -3,66 -4,44÷-2,52 *****p = 0,000359	-2,56±1,14 -2,52 -2,72÷-2,44 xxxp = 0,016053	-3,66±0,59 -3,81 -4,44÷-2,56 ^^^p = 0,09804 °°°°°p = 0,000557
СТГ базальный (нг/мл)	1,10±1,91 0,37 0,02÷8,10	0,34±0,32 0,23 0,03÷0,80	1,77±2,43 0,69 0,02÷8,10 ^p = 0,005527	1,76±1,79 1,00 0,08÷7,20 *p = 0,000189	1,71±2,03 0,88 0,08÷7,20 xp = 0,000018	1,86±1,41 1,60 0,16÷4,00	2,45±4,04 0,70 0,01÷18,19 **p = 0,000592	1,87±3,99 0,41 0,01÷18,19 xxp = 0,001665	3,21±4,02 1,38 0,10÷14,40 ^^^p = 0,07071	5,11±6,79 1,90 1,30÷22,20 ***p = 0,000001 *****p = 0,000522 *****p = 0,001642	1,87±1,16 2,00 1,40÷2,20 xxxp = 0,006074	5,69±7,33 1,60 1,30÷22,20 °°°p = 0,001219
Среднее значение СТГ на стимуляц. пробе (нг/мл)	4,32±1,48 4,20 1,73÷7,79	4,62±1,33 4,35 2,65÷7,26	4,06±1,57 4,20 1,73÷7,79	12,31±6,30 13,42 2,47÷28,35 *p = 0,000001	12,46±5,71 15,27 3,90÷19,56 xp = 0,000001	12,10±7,20 10,17 2,47÷28,35 °p = 0,000001	9,01±4,35 9,05 3,11÷22,00 **p = 0,000001 ***p = 0,000185	8,19±4,02 7,65 3,19÷18,18 xxp = 0,000043 xxxxp = 0,000211	10,06±4,58 9,47 3,11÷22,00 ^^^p = 0,030271 °°p = 0,000001	13,90±3,40 15,08 8,47÷19,20 ***p = 0,000001 *****p = 0,000040	11,33±1,87 11,04 10,64÷12,30 xxxp = 0,006268	14,15±3,69 15,21 8,47÷19,20 °°°p = 0,000001 °°°°°p = 0,002439
Макс. СТГ на стимуляц. пробе (нг/мл)	8,69±2,05 8,58 3,74÷11,95	9,25±1,77 9,24 6,42÷11,82	8,20±2,19 8,00 3,74÷11,92	23,07±7,36 22,70 12,63÷37,70 *p = 0,000001	23,35±7,51 24,00 12,63÷36,60 xp = 0,000001	22,64±7,27 21,40 12,75÷37,70 °p = 0,000001	17,98±5,13 16,41 12,20÷36,93 **p = 0,000001	17,23±4,09 16,10 12,20÷29,48 xxp = 0,000001 xxxxp = 0,000777	18,93±6,14 16,99 13,00÷36,93 °°p = 0,000001 °°°°p = 0,013695	26,15±3,03 25,43 22,20÷33,00 ***p = 0,000001 *****p = 0,000001	24,35±1,03 24,40 23,30÷25,35 xxxp = 0,006358 xxxxxxp = 0,016476	26,51±3,17 26,90 22,20÷33,00 °°°p = 0,000001 °°°°°p = 0,016906 °°°°°°p = 0,000013
ИФР1 (нг/мл)	46,8±13,2 46,0 20,8÷79,0	45,9±6,9 49,0 34,0÷55,0	47,7±17,0 46,0 20,80÷79,0	51,4±23,3 52,0 19,5÷156,0	46,3±15,8 42,8 19,5÷78,0	58,8±30,1 55,0 31,3÷156,0 ^^p = 0,043539	112,4±46,8 98,0 57,4÷262,0 **p = 0,000001 ***p = 0,000008	120,8±52,0 104,0 57,7÷262,0 xxp = 0,000001 xxxxp = 0,000001	101,5±36,9 95,5 57,4÷210,0 °°p = 0,000001 °°°°p = 0,000001	207,5±51,3 200,0 156,0÷333,6 ***p = 0,000001 *****p = 0,000001 *****p = 0,000001	184,3±28,0 179,2 159,2÷214,5 xxxp = 0,006074 xxxxxxp = 0,004486 xxxxxxp = 0,039427	213,1±54,7 202,0 156,0÷333,6 °°°p = 0,000001 °°°°°p = 0,000001 °°°°°°p = 0,000001
SDS ИФР1	-2,57±0,47 -2,47 -3,99÷-2,01	-2,50±0,39 -2,32 -3,04÷-2,01	-2,64±0,54 -2,52 -3,99÷-2,03	-2,46±0,77 -2,35 -4,45÷-1,09	-2,45±0,88 -2,35 -4,45÷-1,09	-2,48±0,59 -2,22 -3,88÷-1,76	-0,09±0,84 -0,20 -1,87÷1,93 **p = 0,000001 ***p = 0,000001	0,06±0,82 0,12 -1,87÷1,85 xxp = 0,000001 xxxxp = 0,000001	-0,28±0,84 -0,38 -1,71÷1,94 ^^^p = 0,043956 °°p = 0,000001 °°°°p = 0,000001	2,51±0,47 2,38 2,00÷3,49 ***p = 0,000001 *****p = 0,000001 *****p = 0,000001	2,43±0,11 2,43 2,33÷2,53 xxxp = 0,006358 xxxxxxp = 0,004561 xxxxxxp = 0,003752	2,52±0,51 2,21 2,00÷3,49 °°°p = 0,000001 °°°°°p = 0,000001 °°°°°°p = 0,000013

[^]p – различия между детьми с и без ССР в группе 1 *p – различия между общими группами: 1 и 2 x^p – различия между группами без ССР: 1 и 2 °p – различия между группами с ССР: 1 и 2
^{^^}p – различия между детьми с и без ССР в группе 2 **p – различия между общими группами: 1 и 3 xx^p – различия между группами без ССР: 1 и 3 °°p – различия между группами с ССР: 1 и 3
^{^^^}p – различия между детьми с и без ССР в группе 3 ***p – различия между общими группами: 1 и 4 xxx^p – различия между группами без ССР: 1 и 4 °°°p – различия между группами с ССР: 1 и 4
^{^^^p} – различия между детьми с и без ССР в группе 3 ****p – различия между общими группами: 2 и 3 xxxx^p – различия между группами без ССР: 2 и 3 °°°°p – различия между группами с ССР: 2 и 3

****р – различия между общими группами: 2 и 4
*****р – различия между общими группами: 3 и 4

xxxxр – различия между группами без ССР: 2 и 4
xxxxxр – различия между группами без ССР: 3 и 4

°°°°р – различия между группами с ССР: 2 и 4
°°°°°р – различия между группами с ССР: 3 и 4

Распределение детей по группам в зависимости от показателей СТГ, ИФР1 (мальчики/девочки)

всего N = 253	Группа 1			Группа 2			Группа 3			Группа 4		
	СТГ ↓ или низко-N		ИФР1 ↓	СТГ N/ИФР1 ↓ или СТГ ↑/ИФР1 низко-N			СТГ N/↑ ИФР1 N			СТГ ↑ ИФР1 ↑		
	всего N = 49	М N = 11	Ж N = 38	всего N = 67	М N = 43	Ж N = 24	всего N = 119	М N = 65	Ж N = 54	всего N = 18	М N = 11	Ж N = 7
ХВ (годы)	6,01±2,32 6,64 2,00÷9,72	5,49±2,95 7,00 2,00÷9,32	6,17±2,13 6,64 3,48÷9,72	6,18±2,23 6,40 2,64÷12,16	6,01±2,26 6,08 2,64÷12,16	6,50±2,19 7,20 3,00÷10,24	6,95±2,57 6,48 2,00÷12,40 **p = 0,035134	6,59±2,55 6,88 2,00÷11,64	6,25±2,57 6,48 3,88÷12,40	5,73±1,61 5,86 3,64-8,24	5,72±1,77 6,56 3,64-8,24	5,74±1,43 5,32 4,08-7,48
SDS роста на момент обследования	-3,32±0,64 -3,13 -4,35÷-2,15	-3,74±0,53 -3,71 -4,27÷-2,38	-3,19±0,62 -3,09 -4,35÷-2,15 *p = 0,011431	-3,14±0,81 -3,15 -4,92÷-2,12	-3,02±0,84 -2,81 -4,85÷-2,12	-3,38±0,69 -3,25 -4,92÷-2,14	-2,78±0,58 -2,70 -4,42÷-2,01 **p = 0,000001 ^p = 0,001568	-2,78±0,69 -2,63 -4,42÷-2,01	-2,79±0,43 -2,74 -3,90÷-2,08	-3,47±0,69 -3,66 -4,44÷-2,52 ^^p = 0,000359	-3,05±0,54 -3,11 -3,81÷-2,52	-4,13±0,15 -4,09 -4,44÷-3,99 xxxp = 0,000063
СТГ базальный (нг/мл)	1,10±1,91 0,37 0,02÷8,10	1,87±3,13 0,44 0,10÷8,10	0,87±1,36 0,37 0,02÷5,12	1,76±1,79 1,00 0,08÷7,20 *p = 0,000189	1,94±2,07 1,00 0,08÷7,20	1,46±1,13 1,10 0,23÷3,80	2,45±4,04 0,70 0,01÷18,19 **p = 0,000592	2,40±3,61 0,70 0,01÷14,40	2,52±4,54 0,96 0,11÷18,19	5,11±6,79 1,90 1,30÷22,20 ***p = 0,000001 ^^p = 0,000522 ^^^p = 0,001642	7,00±8,20 2,20 1,30÷22,20	2,13±1,12 1,60 1,30÷3,75
Среднее значение СТГ на стимуляц. пробе (нг/мл)	4,32±1,48 4,20 1,73÷7,79	3,20±1,22 2,65 1,84÷5,90	4,65±1,39 4,36 1,73÷6,79 *p = 0,003599	12,31±6,30 13,42 2,47÷28,35 *p = 0,000001	12,57±6,27 14,84 2,47÷28,35	11,86±6,46 11,06 4,34÷23,42	9,01±4,35 9,05 3,11÷22,00 **p = 0,000001 ^p = 0,000185	8,25±4,25 8,10 3,36÷22,00	9,92±4,34 11,36 3,11÷15,60 xxp = 0,014013	13,90±3,40 15,08 8,47÷19,20 ***p = 0,000001 ^^p = 0,000040	14,40±3,58 15,77 8,87÷19,20	13,13±3,19 15,08 8,47÷15,23
Макс. СТГ на стимуляц. пробе (нг/мл)	8,69±2,05 8,58 3,74÷11,95	7,93±2,46 7,40 3,74÷11,95	9,14±1,95 9,43 4,40÷11,92 *p = 0,03206	23,07±7,36 22,70 12,63÷37,70 *p = 0,000001	23,23±6,67 23,40 12,75÷36,60	22,78±8,62 21,35 12,63÷37,70	17,98±5,13 16,41 12,20÷36,93 **p = 0,000001	16,47±3,03 15,80 12,20÷27,10	19,79±6,44 17,16 12,61÷36,93 xxp = 0,009814	26,15±3,03 25,43 22,20÷33,00 ***p = 0,000001 ^^p = 0,000001	26,17±3,40 25,35 22,20÷33,00	26,1±2,59 26,90 22,42÷29,20
ИФР1 (нг/мл)	46,8±13,2 46,0 20,8÷79,0	44,8±16,0 53,0 20,8÷64,7	47,4±12,4 46,0 30,3÷79,0	51,4±23,3 52,0 19,5÷156,0	52,5±26,7 70,6 19,5÷156,0	49,3±15,6 42,9 31,3÷78,0	112,4±46,8 98,0 57,4÷262,0 **p = 0,000001 ^p = 0,000008	117,0±54,3 100,2 58,0÷262,0	106,8±35,6 96,1 57,4÷160,0	207,5±51,3 200,0 156,0÷333,6 ***p = 0,000001 ^^p = 0,000001 ^^^p = 0,000001	183,2±15,8 179,2 159,0÷202,0	245,6±65,4 232,0 156,0÷333,6 xxxp = 0,011375
SDS ИФР1	-2,57±0,47 -2,47 -3,99÷-2,01	-2,62±0,69 -2,32 -3,99÷-2,12	-2,56±0,40 -2,66 -3,33÷2,01	-2,46±0,77 -2,35 -4,45÷-1,09	-2,43±0,78 -2,25 -4,45÷-1,20	-2,52±0,76 -2,67 -3,88÷-1,09	-0,09±0,84 -0,20 -1,87÷1,93 **p = 0,000001 ^p = 0,000001	-0,10±0,91 -0,25 1,87÷1,91	-0,07±0,76 -0,17 1,67÷1,51	2,51±0,47 2,38 2,00÷3,49 ***p = 0,000001 ^^p = 0,000001 ^^^p = 0,000001	2,26±0,25 2,17 2,01÷2,80	2,90±0,48 2,92 2,01÷3,49 xxxp = 0,011375

***p** – различия между мальчиками и девочками в группе 1
xxp – различия между мальчиками и девочками в группе 3
xxxp – различия между мальчиками и девочками в группе 4

***p** – различия между общими группами: 1 и 2
****p** – различия между общими группами: 1 и 3
*****p** – различия между общими группами: 1 и 4

^p – различия между общими группами: 2 и 3
^^p – различия между общими группами: 2 и 4
^^^p – различия между общими группами: 3 и 4

Показатели гипофизарно-тиреоидной оси у низкорослых детей, имеющих ЗВУР в анамнезе

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 321	М N = 163	Ж N = 158	всего N = 177	М N = 94	Ж N = 83	всего N = 144	М N = 69	Ж N = 75
ХВ на момент обследования (годы)	6,36±2,25 6,32 2,00÷11,32	6,37±2,31 6,16 2,00÷11,16	6,34±2,17 6,40 2,00÷11,32	6,21±2,08 6,32 2,24÷11,00	6,20±2,15 6,16 2,24÷11,00	6,23±1,99 6,40 2,48÷9,72	6,51±2,41 6,32 2,00÷11,32	6,56±2,46 6,24 2,00÷11,16	6,45±2,36 6,36 2,00÷11,32
ТТГ (мЕд/л) (норма: 0,5-5,0)	2,18±1,45 2,10 0,30÷15,60	2,04±1,09 1,90 0,30÷11,30	2,37±1,81 2,10 0,70÷15,60	2,25±1,53 2,17 0,30÷15,60	2,19±1,28 2,19 0,30÷11,30	2,33±1,82 2,08 0,70÷15,60	2,10±1,36 2,10 0,40÷14,10	1,88±0,81 1,80 0,40÷3,50 ** p = 0,028761	2,40±1,82 2,14 0,80÷14,10
Свободный Т4 (пмоль/л) (норма: 10-20)	14,75±2,37 14,50 7,90÷19,70	14,66±2,29 14,50 7,90÷19,70	14,86±2,47 14,30 8,10÷19,20	14,47±2,47 14,30 7,90÷19,70	14,25±2,43 14,15 7,90÷19,70	14,77±2,51 14,30 8,20÷19,10	15,05±2,21 14,80 8,10÷19,20 * p = 0,032361	15,11±2,04 14,80 10,90÷19,10 ** p = 0,0100276	14,96±2,43 14,20 8,10÷19,20
ХАИТ (N / %)	20 6,23%	5 3,07%	15 9,49%	11 6,21%	3 3,19%	8 9,64%	9 6,25%	2 2,90%	7 9,33%

*p - различия между общими группами без и с ССР

**p - различия между мальчиками без и с ССР

Показатели гипофизарно-тиреоидной оси у низкорослых детей с ЗВУР, имеющих хронический аутоиммунный тиреоидит

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 20	М N = 5	Ж N = 15	всего N = 11	М N = 3	Ж N = 8	всего N = 9	М N = 2	Ж N = 7
хронологический возраст на момент проведения обследования (годы)	7,62±1,91 6,90 5,56÷11,32	7,53±2,04 6,72 5,72÷10,72	7,64±1,93 7,08 5,56÷11,32	7,44±1,48 8,08 5,56÷9,56	6,73±1,39 6,16 5,72÷8,32	7,71±1,52 8,20 5,56÷9,56	7,83±2,40 6,72 5,64÷11,32	8,72±2,83 8,72 6,72÷10,72	7,58±2,46 6,40 5,64÷11,32
ТТГ (мЕд/л) (норма: 0,5-5,0)	3,64±4,44 1,95 0,70÷15,60	4,24±4,01 2,70 1,52÷11,30	3,44±4,68 1,70 0,70÷15,60	4,06±4,82 2,17 0,70÷15,60	5,66±4,93 3,50 2,17÷11,30	3,47±4,97 1,65 0,70÷15,60	3,13±4,15 1,80 0,80÷14,10	2,11±0,83 2,11 1,52÷2,70	3,43±4,73 1,80 0,80÷14,10
Свободный Т4 (пмоль/л) (норма: 10-20)	14,35±3,30 15,20 7,90÷18,50	13,20±3,80 14,50 7,90÷17,30	14,73±3,16 15,60 8,10÷18,50	14,20±3,69 15,50 7,90÷18,50	11,40±3,84 10,80 7,90÷15,50	15,25±3,27 15,70 8,20÷18,50	14,53±2,95 14,90 8,10÷17,30	15,90±1,98 15,90 14,50÷17,30	14,14±3,18 14,90 8,10÷17,00
АТ ТГ МЕ/мл (норма: 0-115)	217,30±106,55 203,00 62,00÷451,00	213,40±66,78 197,00 143,00÷318,00	218,60±118,85 209,00 62,00÷451,00	226,09±103,18 209,00 108,00÷541,00	249,00±62,27 232,00 197,00÷318,00	217,50±117,44 187,00 108,00÷451,00	206,56±115,84 177,00 62,00÷412,00	160,00±24,04 160,00 143,00÷177,00	219,86±129,87 228,00 62,00÷412,00
АТ ТПО МЕ/мл (норма: 0-60)	119,95±46,45 106,00 57,00÷212,00	112,20±56,86 86,00 76,00÷211,00	122,53±44,45 114,00 57,00÷212,00	122,82±52,82 102,00 57,00÷212,00	124,33±75,22 86,00 76,00÷211,00	122,25±48,71 115,50 57,00÷212,00	116,44±40,10 110,00 78,00÷189,00	94,00±22,63 94,00 78,00÷110,00	122,86±42,93 114,00 83,00÷189,00
Стадия эутиреоза (N)	17	4	13	9	2	7	8	2	6
Стадия гипотиреоза (N)	3	1	2	2	1	1	1	0	1

Таблица 25

Данные УЗИ щитовидной железы

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 88	М N = 57	Ж N = 31	всего N = 41	М N = 30	Ж N = 11	всего N = 47	М N = 27	Ж N = 20
ХВ на момент проведения (годы)	6,03±2,07 5,76 2,24÷11,16	5,82±2,13 5,48 2,48÷11,16	6,41±1,93 6,48 2,24÷10,16	6,43±1,89 6,16 3,40÷11,16	6,30±2,11 5,94 3,40÷11,16	6,80±1,13 6,64 5,40÷8,72	5,68±2,17 5,48 2,24÷10,32	5,30±2,06 5,32 2,48÷10,32	6,20±2,25 6,48 2,44÷10,16
Площадь поверхности тела (м ²)	0,61±0,14 0,59 0,38÷1,19	0,62±0,16 0,58 0,39÷1,19	0,59±0,10 0,61 0,38÷0,81	0,66±0,15 0,61 0,51÷1,19	0,67±0,18 0,62 0,51÷1,19	0,61±0,02 0,61 0,59÷0,65	0,56±0,11 0,57 0,38÷0,81 *p = 0,004903	0,55±0,10 0,55 0,39÷0,75 **p = 0,010710	0,57±0,13 0,57 0,38÷0,81
V пр.доли ЩЖ (см ³)	0,94±0,49 0,96 0,13÷2,08	0,97±0,51 1,00 0,13÷2,08	0,87±0,46 0,85 0,15÷2,07	1,07±0,39 1,10 0,29÷2,00	1,08±0,43 1,10 0,29÷2,00	1,03±0,26 1,00 0,62÷1,47	0,82±0,55 0,72 0,13÷2,08 *p = 0,005066	0,85±0,57 0,65 0,13÷2,08	0,79±0,53 0,74 0,15÷2,07 ***p = 0,048718
V л.доли ЩЖ (см ³)	0,73±0,41 0,62 0,00÷1,66 °p = 0,011607	0,79±0,43 0,84 0,11÷1,66	0,62±0,37 0,54 0,00÷1,43 °p = 0,029620	0,97±0,38 1,00 0,34÷1,66	1,00±0,38 1,04 0,34÷1,66	0,89±0,36 0,80 0,42÷1,43	0,53±0,33 0,44 0,00÷1,26 *p = 0,000001 °p = 0,012040	0,57±0,36 0,43 0,11÷1,26 **p = 0,000120	0,47±0,28 0,46 0,00÷1,05 ***p = 0,003369
V общий ЩЖ (см ³)	1,68±0,76 1,70 0,20÷3,40	1,77±0,81 1,80 0,20÷3,40	1,51±0,64 1,40 0,30÷2,90	2,04±0,72 2,00 0,70÷3,40	2,09±0,76 2,05 0,70÷3,40	1,92±0,61 1,80 1,00÷2,90	1,31±0,66 1,20 0,20÷3,10 *p = 0,000012	1,42±0,73 1,30 0,20÷3,10 **p = 0,002243	1,16±0,53 1,20 0,25÷2,10 ***p = 0,002498
Отношение V ЩЖ (см ³)/ППТ (м ²)	2,74±1,10 2,50 0,51÷5,26	2,85±1,18 2,68 0,51÷5,26	2,41±1,01 2,25 0,52÷4,68	3,18±1,17 3,33 1,32÷5,26	3,20±1,24 3,33 1,32÷5,26	3,13±1,01 3,05 1,61÷4,68	2,27±0,92 2,25 0,51÷4,25 *p = 0,000673	2,47±0,98 2,33 0,51÷4,25 **p = 0,030326	2,01±0,78 2,10 0,52÷3,68 ***p = 0,007740

Отношение правая доля (см ³) / левая доля ЩЖ (см ³)	1,54±1,05 1,27 0,17÷5,55	1,52±1,10 1,24 0,17÷5,55	1,58±0,97 1,33 0,30÷4,08	1,17±0,35 1,05 0,74÷2,08	1,14±0,37 1,04 0,74÷2,08	1,26±0,29 1,25 0,90÷1,89	1,88±1,32 1,46 0,17÷5,55 <i>*p = 0,002174</i>	1,95±1,44 1,45 0,17÷5,55 <i>**p = 0,003917</i>	1,77±1,17 1,49 0,30÷4,08
Разница между правой и левой долями ЩЖ (см ³)	0,37±0,38 0,25 0,01÷2,07	0,37±0,34 0,26 0,01÷1,46	0,38±0,45 0,23 0,01÷2,07	0,22±0,17 0,20 0,01÷0,62	0,24±0,19 0,19 0,01÷0,62	0,17±0,11 0,20 0,03÷0,39	0,50±0,46 0,35 0,01÷2,07 <i>*p = 0,002531</i>	0,52±0,42 0,39 0,02÷1,46 <i>**p = 0,008134</i>	0,49±0,52 0,34 0,01÷2,07
Кисты щитовидной железы d до 3 мм (N)	7	2	5	4	1	3	3	1	2
Диффузная неоднородность паренхимы (N)	23	6	17	11	3	8	12	3	9

^op - различия между правой и левой долями щитовидной железы

*p - различия между общими группами без и с ССР

**p - различия между мальчиками без и с ССР

Зависимость объема щитовидной железы от площади поверхности тела [120]

Площадь поверхности тела (м ²)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Объем ЩЖ (см ³)										
мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

Таблица 27

Показатели кортизола и пролактина

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 318	М N = 183	Ж N = 135	всего N = 167	М N = 96	Ж N = 71	всего N = 151	М N = 87	Ж N = 64
ХВ на момент обследования (годы)	6,03±2,07 5,76 2,24÷11,16	5,82±2,13 5,48 2,48÷11,16	6,41±1,93 6,48 2,24÷10,16	6,43±1,89 6,16 3,40÷11,16	6,30±2,11 5,94 3,40÷11,16	6,80±1,13 6,64 5,40÷8,72	5,68±2,17 5,48 2,24÷10,64	5,30±2,06 5,32 2,48÷10,64	6,20±2,25 6,48 2,44÷10,16
Кортизол утро, сыворотка, нмоль/л (норма 77- 630)	330,56±109,76 327,00 125,00÷757,00	327,22±107,67 315,00 138,00÷646,00	335,07±112,77 334,00 125,00÷757,00	307,82±104,46 293,00 125,00÷646,00	313,63±107,80 292,00 155,00÷646,00	229,98±101,44 326,00 125,00÷464,00	355,70±110,32 341,00 138,00÷757,00 <i>*p = 0,000130</i>	342,23±107,25 328,00 138,00÷617,00 <i>**p = 0,037745</i>	374,01±112,63 349,50 194,00÷757,00 <i>***p = 0,000792</i>
Пролактин, мМЕ/л (норма 90- 540)	272,05±96,47 262,00 73,00÷547,00	267,32±94,07 259,00 73,00÷547,00	278,47±99,61 264,00 126,00÷512,00	250,32±90,38 241,00 73,00÷547,00	253,46±94,89 245,00 73,00÷547,00	246,07±84,38 230,00 126,00÷483,00	296,09±97,56 275,00 115,00÷512,00 <i>*p = 0,000070</i>	282,62±91,27 261,00 115,00÷422,00	314,41±103,44 291,50 149,00÷512,00 <i>***p = 0,000144</i>
значимость корреляции между Пролактином и ХВ	r= 0,1130 p=0,044 Spearman r= 0,130028	-	-	r= 0,2730 p=0,000 Spearman r= 0,254945	r= 0,3002 p=0,003 Spearman r= 0,262471	-	-	-	-

* p - различия между общими группами без и с ССР

** p - различия между мальчиками без и с ССР

*** p - различия между девочками без и с ССР

r - коэффициент корреляции

Таблица 28

Показатели углеводного обмена

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 318	М N = 183	Ж N = 135	всего N = 167	М N = 96	Ж N = 71	всего N = 151	М N = 87	Ж N = 64
ХВ на момент обследования (годы)	6,03±2,07 5,76 2,24÷11,16	5,82±2,13 5,48 2,48÷11,16	6,41±1,93 6,48 2,24÷10,16	6,43±1,89 6,16 3,40÷11,16	6,30±2,11 5,94 3,40÷11,16	6,80±1,13 6,64 5,40÷8,72	5,68±2,17 5,48 2,24÷10,64	5,30±2,06 5,32 2,48÷10,64	6,20±2,25 6,48 2,44÷10,16
ИМТ	13,44±1,61 13,13 10,10÷19,34	13,72±1,78 13,29 10,10÷19,34	13,05±1,23 13,04 10,53÷15,96 [°] p = 0,001949	14,11±1,67 13,67 11,69÷19,34	14,57±1,86 14,25 12,02÷19,34	13,50±1,13 13,30 11,69÷15,96 ^{°°} p = 0,000802	12,69±1,13 12,65 10,10÷16,54 [*] p = 0,000001	12,79±1,11 12,81 10,10÷16,54 ^{**} p = 0,000001	12,54±1,15 12,31 10,53÷15,94 ^{***} p = 0,000004
SDS ИМТ	-2,39±1,49 -2,45 -7,51÷1,81	-2,29±1,72 -2,37 -7,51÷1,81	-2,51±1,11 -2,53 -6,34÷-0,36	-1,63±1,28 -1,72 -3,87÷1,81	-1,37±1,46 -1,13 -3,87÷1,81	-1,97±0,88 -1,87 -3,32÷-0,36 ^{°°} p = 0,003306	-3,23±1,24 -2,94 -7,51÷1,59 [*] p = 0,000001	-3,31±1,37 -2,83 -7,51÷1,69 ^{**} p = 0,000001	-3,12±1,03 -2,94 -6,34÷-1,59 ^{***} p = 0,000001
Глюкоза натощак, плазма, ммоль/л, (норма 3,05-6,38)	4,25±0,55 4,30 2,40÷6,10	4,22±0,63 4,30 2,40÷5,62	4,30±0,43 4,30 3,40÷6,10	4,35±0,51 4,30 3,30÷6,10	4,40±0,55 4,40 3,30÷5,30	4,28±0,45 4,30 3,40÷6,10	4,15±0,58 4,10 2,40÷5,62 [*] p = 0,007170	4,02±0,66 3,90 2,40÷5,62 ^{**} p = 0,000058	4,32±0,41 4,35 3,40÷5,00 ^{***} p = 0,000762
HbA1c, %, (норма < 6.0)	5,34±0,38 5,40 3,60÷6,00	5,38±0,34 5,40 4,60÷6,00	5,27±0,41 5,30 3,60÷6,00 [°] p = 0,019550	5,40±0,34 5,50 4,60÷5,90	5,46±0,31 5,50 4,90÷5,90	5,30±0,36 5,40 4,60÷5,80 ^{°°} p = 0,009119	5,27±0,41 5,30 3,60÷6,00 [*] p = 0,003785	5,30±0,36 5,30 4,60÷6,00 ^{**} p = 0,002288	5,24±0,46 5,20 3,60÷6,00
Инсулин натощак,	3,95±2,16 3,60	3,88±2,06 3,60	4,06±2,29 3,60	3,57±1,46 3,30	3,65±1,61 3,48	3,45±1,21 3,10	4,38±2,68 4,10	4,13±2,45 3,80	4,73±2,95 4,50

плазма мкМЕ/мл (норма 2,3-26,4)	1,00÷12,20	1,00÷8,90	1,20÷12,20	1,00÷8,70	1,00÷8,70	1,80÷5,60	1,10÷12,20	1,10÷8,90	1,20÷12,20
Низкий уровень инсулина < 2,3 мкМЕ/мл (N (%))	71 (22,33%)	40 (21,86%)	31 (22,96%)	30 (17,96%)	17 (17,71%)	13 (18,31%)	41 (27,15%)	23 (26,44%)	18 (28,13%)
Индекс НОМА-IR (норма < 2,77)	0,75±0,42 0,69 0,12÷2,37	0,74±0,40 0,67 0,12÷2,10	0,78±0,44 0,72 0,18÷2,37	0,70±0,33 0,62 0,17÷2,10	0,73±0,37 0,67 0,17÷2,10	0,67±0,27 0,57 0,33÷1,41	0,81±0,49 0,78 0,12÷2,37 <i>*p = 0,019704</i>	0,74±0,44 0,64 0,12÷1,57	0,81±0,55 0,85 0,18÷2,37
Индекс Сагo (норма > 0,33)	1,44±0,82 1,24 0,34÷4,18	1,46±0,85 1,29 0,38÷4,18	1,41±0,78 1,21 0,34÷3,64	1,42±0,59 1,32 0,59÷4,00	1,44±0,68 1,32 0,59÷4,00	1,38±0,45 1,31 0,73÷2,39	1,47±1,02 1,05 0,34÷4,18 <i>*p = 0,031631</i>	1,48±1,01 1,11 0,38÷4,18	1,44±1,03 1,02 0,34÷3,64
Индекс QUICKI (норма > 0,34)	0,42±0,05 0,41 0,35÷0,60	0,42±0,05 0,41 0,35÷0,60	0,42±0,05 0,41 0,35÷0,54	0,42±0,04 0,42 0,35÷0,55	0,42±0,04 0,41 0,35÷0,55	0,42±0,03 0,42 0,36÷0,47	0,42±0,06 0,40 0,35÷0,60	0,43±0,06 0,41 0,36÷0,60	0,42±0,06 0,39 0,35÷0,54
значимость корреляций между									
ХВ и ИМТ	-	-	-	-			-		
ХВ и SDS ИМТ	-	-	-	-			-		
глюкозой и ХВ	r= 0,3566 p=0,000	r= 0,4331 p=0,000	r= 0,2143 p=0,013	r= 0,4778 p=0,000			r= 0,2907 p=0,000		
глюкозой и ИМТ	r= 0,1441 p=0,010	r= 0,1777 p=0,016	-	r= 0,1682 p=0,030			-		
глюкозой и SDS ИМТ	r= 0,1939 p=0,001	r= 0,2368 p=0,001	-	r= 0,1645 p=0,034			-		
НbA1c и ХВ	-	-	-	-			-		

НbA1c и ИМТ	-	-	-	-			-		
НbA1c и SDS ИМТ	-	-	-	-			-		
ИРИ и ХВ	r= 0,4957 p=0,00	r= 0,5729 p=0,000	r= 0,4016 p=0,00	r= 0,6082 p=0,000			r= 0,4520 p=0,000		
ИРИ и ИМТ	r= 0,2102 p=0,000	r= 0,2480 p=0,001	r= 0,1967 p=0,022	r= 0,4991 p=0,000			r= 0,2685 p=0,001		
ИРИ и SDS ИМТ	-	-	-	r= 0,3704 p=0,000			-		
НОМА-IR и ХВ	r= 0,5426 p=0,00	r= 0,6387 p=0,00	r= 0,4237 p=0,000	r= 0,6281 p=0,00			r= 0,4903 p=0,00		
НОМА-IR и ИМТ	r= 0,2507 p=0,000	r= 0,3009 p=0,000	r= 0,2271 p=0,008	r= 0,4767 p=0,000			r= 0,2637 p=0,001		
НОМА-IR и SDS ИМТ	r= 0,1414 p=0,012	r= 0,1758 p=0,017	-	r= 0,3626 p=0,000			r= 0,1805 p=0,027		
Caro и ХВ	r= -0,4375 p=0,000	r= -0,4538 p=0,000	r= -0,4135 p=0,000	r= -0,4658 p=0,000			r= -0,4383 p=0,000		
Caro и ИМТ	r= -0,2646 p=0,000	r= -0,2640 p=0,000	r= -0,3125 p=0,000	r= -0,2725 p=0,000			r= -0,3494 p=0,000		
Caro и SDS ИМТ	r= -0,2459 p=0,000	-	-	r= -0,1740 p=0,025			r= -0,3563 p=0,000		
QUICKI и ХВ	r= -0,5556 p=0,00	r= -0,6096 p=0,00	r= -0,4720 p=0,000	r= -0,6488 p=0,000			r= -0,5236 p=0,000		
QUICKI и ИМТ	r= -0,2722 p=0,000	r= -0,2961 p=0,000	r= -0,2926 p=0,001	r= -0,3652 p=0,000			r= -0,2723 p=0,001		
QUICKI и SDS ИМТ	r= -0,2468 p=0,000	r= -0,2577 p=0,000	-	r= -0,2761 p=0,000			r= -0,2846 p=0,000		

- °p - различия между мальчиками и девочками (общие группы)
- °°p - различия между мальчиками и девочками (группа без ССР)
- °°°p - различия между мальчиками и девочками (группа с ССР)
- *p - различия между детьми без и с ССР (общие группы)

- **p - различия между мальчиками без и с ССР
- ***p - различия между девочками без и с ССР
- r - коэффициент корреляции

Распределение детей в зависимости от ИМТ

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 318	М N = 183	Ж N = 135	всего N = 167	М N = 96	Ж N = 71	всего N = 151	М N = 87	Ж N = 64
Дефицит МТ (SDS имт < -2)	198 62,26%	116 63,39%	82 60,74%	62 37,13%	36 37,50%	26 36,62%	136 90,07%	80 91,95%	56 87,50%
Нормальная МТ (SDS имт от -2 до +1)	112 35,22%	60 32,79%	52 38,52%	97 58,08%	53 55,21%	44 61,97%	15 9,93%	7 8,05%	8 12,50%
Избыток МТ (SDS имт от +1 до +2)	8 2,52%	7 3,82%	1 0,74%	8 4,79%	7 7,29%	1 1,40%	0	0	0
Экстремальный дефицит МТ (SDS ИМТ < -3)	83 26,10%	45 24,59%	38 28,15%	29 17,36%	16 16,67%	13 18,31%	54 35,76%	29 33,33%	25 39,06%
Дефицит МТ (SDS ИМТ от -3 до -2)	115 36,16%	71 38,81%	44 32,59%	33 19,76%	20 20,83%	13 18,31%	82 54,30%	51 58,62%	31 48,44%
МТ ниже среднего (SDS ИМТ от -2 до -1)	55 17,30%	19 10,38%	36 26,67%	41 24,56%	12 12,50%	29 40,85%	14 9,27%	7 8,05%	7 10,94%
Средняя МТ (SDS ИМТ от -1 до +1)	57 17,92%	41 22,40%	16 11,85%	56 33,53%	41 42,71%	15 21,13%	1 0,67%	0	1 1,56%
Избыток МТ (SDS имт от +1 до +2)	8 2,52%	7 3,82%	1 0,74%	8 4,79%	7 7,29%	1 1,40%	0	0	0

ИМТ и показатели липидного профиля

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 318	М N = 183	Ж N = 135	всего N = 167	М N = 96	Ж N = 71	всего N = 151	М N = 87	Ж N = 64
ХВ на момент обследования (годы)	6,03±2,07 5,76 2,24÷11,16	5,82±2,13 5,48 2,48÷11,16	6,41±1,93 6,48 2,24÷10,16	6,43±1,89 6,16 3,40÷11,16	6,30±2,11 5,94 3,40÷11,16	6,80±1,13 6,64 5,40÷8,72	5,68±2,17 5,48 2,24÷10,64	5,30±2,06 5,32 2,48÷10,64	6,20±2,25 6,48 2,44÷10,16
ИМТ	13,44±1,61 13,13 10,10÷19,34	13,72±1,78 13,29 10,10÷19,34	13,05±1,23 13,04 10,53÷15,96 ° p = 0,001949	14,11±1,67 13,67 11,69÷19,34	14,57±1,86 14,25 12,02÷19,34	13,50±1,13 13,30 11,69÷15,96 °° p = 0,000802	12,69±1,13 12,65 10,10÷16,54 *p = 0,000001	12,79±1,11 12,81 10,10÷16,54 **p=0,000001	12,54±1,15 12,31 10,53÷15,94 ***p = 0,000004
SDS имт	-2,39±1,49 -2,45 -7,51÷1,81	-2,29±1,72 -2,37 -7,51÷1,81	-2,51±1,11 -2,53 -6,34÷-0,36	-1,63±1,28 -1,72 -3,87÷1,81	-1,37±1,46 -1,13 -3,87÷1,81	-1,97±0,88 -1,87 -3,32÷-0,36 °° p = 0,003306	-3,23±1,24 -2,94 -7,51÷1,59 *p = 0,000001	-3,31±1,37 -2,83 -7,51÷1,69 **p=0,000001	-3,12±1,03 -2,94 -6,34÷-1,59 ***p = 0,000001
Кортизол утро, сыворотка, нмоль/л	330,56±109,76 327,00 125,00÷757,00	327,22±107,67 315,00 138,00÷646,00	335,07±112,77 334,00 125,00÷757,00	307,82±104,46 293,00 125,00÷646,00	313,63±107,80 292,00 155,00÷646,00	229,98±101,44 326,00 125,00÷464,00	355,70±110,32 341,00 138,00÷757,00 *p = 0,000130	342,23±107,25 328,00 138,00÷617,00 **p = 0,037745	374,01±112,63 349,50 194,00÷757,00 ***p = 0,000792
Общий ХС, ммоль/л	4,46±0,69 4,50 2,80÷6,40	4,37±0,67 4,40 2,80÷6,30	4,49±0,69 4,60 3,10÷6,40	4,40±0,70 4,40 2,80÷6,40	4,33±0,67 4,30 2,80÷5,40	4,49±0,74 4,60 3,10÷6,40	4,44±0,65 4,40 3,20÷6,30	4,42±0,67 4,40 3,28÷6,30	4,48±0,62 4,60 3,20÷6,20
Дети с ХС > нормы (N/%)	33 10,38%	21 11,48%	12 8,89%	18 10,78%	10 10,42%	8 11,27%	15 9,93%	11 12,64%	4 6,25%
ЛПНП, ммоль/л	2,60±0,66 2,55 1,01÷4,51	2,53±0,62 2,48 1,20÷4,51	2,62±0,68 2,57 1,02÷4,48	2,54±0,64 2,51 1,02÷4,27	2,49±0,58 2,47 1,20÷3,63	2,61±0,72 2,51 1,02÷4,27	2,60±0,65 2,58 1,23÷4,51	2,58±0,67 2,48 1,23÷4,51	2,63±0,63 2,62 1,47÷4,48
Дети с ЛПНП > нормы (N/%)	27 8,49%	15 8,20%	12 8,89%	15 8,98%	8 8,33%	7 9,86%	12 7,95%	7 8,05%	5 7,81%
ЛПВП, ммоль/л	1,52±0,33 1,50	1,48±0,22 1,50	1,57±0,24 1,56	1,55±0,22 1,58	1,50±0,21 1,53	1,62±0,21 1,67	1,48±0,25 1,45	1,45±0,22 1,40	1,52±0,27 1,50

	0,80±2,63	0,80±2,02	0,90±2,63 ° p = 0,000675	0,80±1,90	0,80±1,77	1,23±1,90 °° p = 0,000536	0,88±2,63 * p = 0,000104	0,88±2,02 ** p = 0,006633	0,90±2,63 *** p = 0,001666 °°° p = 0,044551
Дети с ЛПВП < нормы (N/%)	131 41,19%	85 46,45%	46 34,07%	54 32,34%	35 36,46%	19 26,76%	77 50,99%	50 57,47%	27 42,19%
триглицериды, ммоль/л	0,73±0,32 0,70 0,30±2,10	0,80±0,37 0,70 0,30±2,10	0,65±0,20 0,60 0,40±1,30 ° p = 0,000935	0,68±0,28 0,60 0,30±1,60	0,75±0,34 0,70 0,30±1,60	0,59±0,14 0,60 0,40±0,90 °° p = 0,007981	0,79±0,34 0,70 0,40±2,10 * p = 0,000341	0,85±0,39 0,70 0,40±2,10 ** p = 0,020151	0,71±0,24 0,70 0,40±1,30 *** p = 0,006379
Коэффициент атерогенности (КА) (норма < 2)	2,00±0,64 1,89 0,80±4,25	2,02±0,64 1,93 0,90±4,25	1,91±0,57 1,83 0,80±3,43	1,89±0,55 1,83 0,80±3,15	1,94±0,55 1,93 0,90±3,15	1,82±0,55 1,79 0,80±3,15	2,07±0,67 1,93 0,86±4,25 * p = 0,020708	2,12±0,72 1,93 0,93±4,25	2,01±0,59 1,94 0,86±3,43
Дети с повышенным КА (N/%)	107 33,65%	72 39,34%	35 25,93%	45 26,95%	34 36,45%	11 15,49%	62 41,06%	38 43,68%	24 37,50%
МИ (норма < 7,0)	1,52±1,05 1,17 0,35±6,09	1,76±1,26 1,21 0,50±6,09	1,28±0,63 1,14 0,35±4,25 ° p = 0,000875	1,39±1,03 1,01 0,48±5,47	1,64±1,25 1,10 0,66±5,47	1,05±0,42 0,92 0,48±1,99 °° p = 0,001011	1,70±1,09 1,45 0,35±6,09 * p = 0,000288	1,89±1,26 1,60 0,50±6,09 ** p = 0,015346	1,46±0,73 1,30 0,35±4,25 *** p = 0,000112
значимость корреляций между									
между ХС и ХВ	r= 0,1478 p=0,008	-	r= 0,3129 p=0,000	-			-		
ХС и ИМТ	r= -0,1671 p=0,003	-	-	r= -0,2490 p=0,001			-		
ХС и SDSимт	r= -0,2188 p=0,000	r= -0,2724 p=0,000	-	r= -0,2280 p=0,003			-		
ЛПНП и ХВ	r= 0,1372 p=0,014	-	r= 0,2651 p=0,002	-			-		
ЛПНП и ИМТ	-	-	-	-			-		
ЛПНП и SDSимт	-	r= -0,1658 p=0,025	-	-			-		

ЛПВП и ХВ	-	-	-	-			-		
ЛПВП и ИМТ	-	-	-	r= -0,4075 p=0,000			-		
ЛПВП и SDSимт	-	-	r= -0,1792 p=0,038	r= -0,2889 p=0,000			-		
ТГ и ХВ	-	-	-	r= -0,1843 p=0,017			-		
значимость корреляции между ТГ и ИМТ	r= -0,2177 p=0,000 Spearman r= -0,238747	r= -0,2817 p=0,000 Spearman r= -0,293073	r= -0,2728 p=0,001 Spearman r= -0,249946	-			r= -0,2027 p=0,013 Spearman r= -0,235738		
значимость корреляции между ТГ и SDS ИМТ	r= -0,2506 p=0,000 Spearman r= -0,253061	r= -0,2890 p=0,000 Spearman r= -0,308516	r= -0,2269 p=0,008 Spearman r= -0,196989	-			r= -0,2526 p=0,002 Spearman r= -0,318173		
КА и ХВ	-	-	r= 0,2077 p=0,016	-			-		
КА и ИМТ	-	-	-	-			-		
КА и SDS ИМТ	-	-	-	-			-		
МИ и ХВ	-	-	-	-			-		
МИ и ИМТ	-	-	r= -0,2601 p=0,002	-			-		
МИ и SDS имт	-	-	r= -0,2599 p=0,002	-			-		

- °p - различия между мальчиками и девочками (общие группы)
°°p - различия между мальчиками и девочками (группа без ССР)

- ${}^{\circ\circ}p$ - различия между мальчиками и девочками (группа с ССР)
- $*p$ - различия между детьми без и с ССР (общие группы)
- $**p$ - различия между мальчиками без и с ССР
- $***p$ - различия между девочками без и с ССР
- r - коэффициент корреляции

Корреляции между гормональными показателями и компонентами липидного профиля

корреляции между:	ТТГ	Св Т4	ИФР1	SDS ИФР1	кортизол
ХС	-	-	-	-	-
ЛПНП	-	-	-	-	-
ЛПВП	-	-	-	-	-
ТГ	-	-	-	-	-
КА	-	-	-	-	-
МИ	-	-	-	-	-

Таблица 32.

Уровень лептина

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 113	М N = 62	Ж N = 51	всего N = 73	М N = 44	Ж N = 29	всего N = 40	М N = 18	Ж N = 22
ХВ на момент обследования (годы)	5,81±2,07 6,16 2,00÷10,64	5,40±2,06 5,64 2,16÷10,64	6,31±1,99 6,56 2,00÷9,56 [°] p = 0,012079	5,91±1,85 6,32 2,24÷9,56	5,47±1,78 6,08 2,24÷8,32	6,83±1,67 6,88 2,88÷9,56 ^{°°} p = 0,004916	5,63±2,42 5,26 2,00÷10,64	5,22±2,67 4,16 2,16÷10,64	5,96±2,20 6,24 2,00÷9,56
Кортизол утро, сыворотка, нмоль/л	342,61±126,74 332,00 125,00÷757,00	360,05±118,99 366,50 155,00÷662,00	321,41±133,68 307,00 125,00÷757,00	325,20±121,61 307,00 125,00÷662,00	347,80±129,65 324,00 155,00÷662,00	277,86±87,80 365,00 125,00÷456,00 ^{°°} p = 0,045617	389,08±123,51 375,50 189,00÷757,00 [*] p = 0,002503	390,00±83,37 408,00 189,00÷527,00	388,32±150,67 339,50 194,00÷757,00 ^{***} p = 0,003508
ИМТ	13,22±1,87 12,96 10,10÷19,34	13,64±2,10 13,08 10,10÷19,34	12,70±1,39 12,25 10,64÷15,96 [°] p = 0,002622	13,94±2,01 13,42 11,69÷19,34	14,25±2,17 13,42 12,02÷19,34	13,29±1,47 13,07 11,69÷15,96	12,02±0,79 12,25 10,10÷14,06 [*] p = 0,000001	12,16±0,78 12,47 10,10÷12,96 ^{**} p = 0,000001	11,90±0,79 12,02 10,64÷14,06 ^{***} p = 0,000904
SDS ИМТ	-2,59±1,71 -2,79 -7,51÷1,81	-2,42±2,01 -2,54 -7,51÷1,81	-2,80±1,23 -2,86 -6,34÷-0,74	-1,82±1,49 -1,94 -3,87÷1,81	-1,66±1,73 -2,07 -3,87÷1,81	-2,14±0,75 -1,89 -3,32÷-0,74	-3,94±1,28 -3,56 -7,51÷-2,39 [*] p = 0,000001	-4,25±1,39 -3,55 -7,51÷-2,96 ^{**} p = 0,000001	-3,68±1,15 -3,47 -6,34÷-2,39 ^{***} p = 0,000002
Лептин, нг/мл	2,58±1,64 2,00 0,70÷6,90	2,22±1,62 1,60 0,70÷6,90	3,01±1,57 2,50 1,10÷6,40 [°] p = 0,000777	2,87±1,80 2,10 0,90÷6,90	2,53±1,82 1,80 0,90÷6,90	3,58±1,59 3,60 1,20÷6,00 ^{°°} p = 0,010897	1,91±0,96 1,75 0,70÷5,70 [*] p = 0,013150	1,48±0,45 1,50 0,70÷2,10	2,26±1,12 2,05 1,10÷5,70 ^{***} p = 0,003616 ^{°°°} p = 0,011913
значимость корреляций между									
лептином и ХВ	r = 0,2916 p = 0,002	-	-	-			-		
лептином и ИМТ	-	-	-	-			-		
лептином и SDS ИМТ	r = 0,6479 p = 0,000	r = 0,7386 p = 0,000	r = 0,6693 p = 0,000	r = 0,7455 p = 0,000			-		

лептином и кортизолом	-	-	-	-			-		
--------------------------	---	---	---	---	--	--	---	--	--

- ^op - различия между мальчиками и девочками (общие группы)
- ^{oo}p - различия между мальчиками и девочками (группа без ССР)
- ^{ooo}p - различия между мальчиками и девочками (группа с ССР)
- *p - различия между детьми без и с ССР (общие группы)
- **p - различия между мальчиками без и с ССР
- ***p - различия между девочками без и с ССР
- r - коэффициент корреляции

Таблица 33.

Данные МРТ головного мозга у детей с низкорослостью, обусловленной ЗВУР

	общая группа			без ССР			с ССР		
	всего N = 147	М N = 75	Ж N = 72	всего N = 88	М N = 41	Ж N = 47	всего N = 59	М N = 34	Ж N = 25
ХВ на момент обследования (годы)	8,30±2,55 8,08 5,48÷16,32	7,89±2,64 7,24 5,48÷15,40	8,61±2,41 8,44 5,72÷16,32 [°] p = 0,000005	8,05±2,45 7,90 5,48÷14,56	7,43±2,40 6,24 5,48÷14,56	8,59±2,39 8,40 5,72÷13,80 ^{°°} p = 0,014927	8,52±2,67 8,16 5,88÷16,32	8,44±2,84 8,12 5,88÷15,40	8,64±2,48 8,48 6,64÷16,32
Объем гипофиза (мм ³)	155,37±52,1 4 150,24 38,32÷302,3 6	138,55±37,7 7 133,55 62,27÷249,0 8	173,39±58,8 1 178,76 38,32÷302,3 6 [°] p = 0,000005	157,34±47,0 7 166,86 38,32÷258,6 6	137,22±42,0 2 129,09 77,60÷249,0 8	174,89±44,5 0 186,67 38,32÷258,6 6 ^{°°} p = 0,000039	152,44±59,2 0 137,95 45,98÷302,3 6	139,11±32,5 0 137,95 62,27÷198,3 6	170,56±80,14 149,89 45,98÷302,36
Пубертатные дети (N)	18	4	14	10	2	8	8	2	6
ППТ (м ²)	0,71±0,16 0,68 0,46÷1,19	0,67±0,15 0,63 0,46÷1,04	0,76±0,16 0,69 0,51÷1,19 [°] p = 0,001158	0,73±0,17 0,69 0,46÷1,19	0,67±0,16 0,61 0,46÷1,04	0,78±0,16 0,61 0,61÷1,19 ^{°°} p = 0,000429	0,69±0,14 0,68 0,51÷1,13	0,69±0,13 0,68 0,52÷0,92	0,71±0,16 0,68 0,51÷1,13
V гипофиза (мм ³)/ППТ (м ²)	222,80±75,5 9 218,45 60,34÷493,39	207,92±50,2 7 218,45 90,70÷335,67	237,21±92,4 8 231,68 60,34÷493,39 [°] p = 0,029573	218,54±60,0 3 218,45 60,34÷354,92	204,44±35,9 7 218,45 130,44÷239,03	230,83±73,2 1 232,60 60,34÷354,92	227,83±93,6 9 219,62 66,97÷493,39	212,11±63,7 6 190,56 90,70÷335,67	249,21±121,64 230,75 66,97÷493,39
значимость корреляций между									
V гипофиза и ХВ	r= 0,2779 p=0,001	r= 0,4993 p=0,000	-	r= 0,4651 p=0,000	r= 0,8516 p=0,000	-	-	-	-
V гипофиза и ППТ	r= 0,3469 p=0,000	r= 0,6005 p=0,000	-	r= 0,5051 p=0,000	r= 0,7506 p=0,000	-	-	-	-
V гипофиза/П	r= -0,2909	r= -0,3060	r= -0,3734	r= -0,2232		r= -0,4790	r= -0,3736	r = -0,5824	

ПТ и ХВ	p=0,000	p=0,008	p=0,001	p=0,037	-	p=0,001	p=0,004	p=0,000	-
Изменения гипоталамо-гипофизарной области (N/%)	32 21,77%	21 28,00%	11 15,28%	20 22,73%	12 29,27%	8 17,02%	12 20,34%	9 26,47%	3 12,00%
«Пустое» турецкое седло	3	2	1	2	2	0	1	0	1
«Частично пустое» турецкое седло	11	7	4	7	4	3	4	3	1
Гипоплазия аденогипофиза	16	11	5	9	5	4	7	6	1
Гипоплазия аденогипофиза, воронки	2	1	1	2	1	1	0	0	0
ДКАБП (N/%)	4 2,72%	2 2,67%	2 2,78%	3 3,41%	2 4,88%	1 2,13%	1 1,69%	0	1 4,00%
Гетеротопия (N/%)	1 0,68%	0	1 1,39%	0	0	0	0	0	1 4,00%
ЧАЗН (N/%)	5 3,40%	3 4,00%	5 6,94%	3 3,41%	2 4,88%	1 2,13%	2 3,39%	1 2,94%	1 4,00%
гипоплазия мозолистого тела (N/%)	1 0,68%	1 1,33%	0	1 1,14%	1 2,44%	0	0	0	0
Очаги демиелинизации белого вещества головного мозга (N/%)	4 2,72%	3 4,00%	1 1,39%	3 3,41%	2 4,88%	1 2,13%	1 1,69%	1 2,94%	0
Кисты белого вещества (N/%)	6 4,08%	4 5,33%	2 2,78%	5 5,68%	3 7,32%	2 4,26	1 1,69%	1 2,94%	0

⁰p - различия между мальчиками и девочками (общая группа)

⁰⁰p - различия между мальчиками и девочками без ССР

⁰⁰⁰p - различия между мальчиками и девочками с ССР

Характеристики детей с ССР, имеющих нарушения метилирования *H19* и мОРД7

	Нарушение метилирования <i>H19</i>	Однородительская дисомия хромосомы 7
Частота встречаемости	N = 29 (47,54%)	N = 6 (9,84%)
Пол (м)	N = 16	N = 3
SDS массы тела при рождении	-3,55±0,93 -3,34 -5,69÷-2,49	-3,30±0,64 -3,32 -4,07÷-2,55
SDS длины тела при рождении	-3,56±1,11 -3,21 -3,09÷-2,56	-3,22±0,41 -3,20 -3,85÷-2,71
хронологический возраст на момент первичного обследования (годы)	6,52±1,98 6,64 3,08÷11,40	6,13±2,81 5,86 2,24÷10,24
SDS _{средне-родительского} роста	-0,14±0,78 -0,09 -1,92÷1,10	-0,06±0,89 0,08 -1,59÷1,02
SDS _{роста} на момент первичного обследования	-3,31±0,69 -3,02 -4,52÷-2,49	-3,58±0,58 -3,57 -4,48÷-2,82
Фенотипические особенности		
Асимметрия тела	N = 20 (68,97%)	N = 2 (33,33%)
Треугольное лицо	N = 29 (100,00%)	N = 6 (100,00%)
Тонкие губы	N = 17 (58,62%)	N = 4 (66,67%)
Неправильный рост зубов	N = 19 (65,52%)	N = 4 (66,67%)
Клинодактилия V пальцев	N = 29 (100,00%)	N = 6 (100,00%)
Врожденные пороки развития		
сердца	N = 6 (20,69%)	N = 0
почек	N = 7 (24,14%)	N = 4 (66,67%)
половых органов (мальчики)	N = 3 (18,75%)	N = 0
Рост без лечения ГР	N = 6 (3 мальчика)	N = 2 (2 девочки)
SDS _{конечного} роста	-2,88±0,53 -2,70 -3,83÷-2,42	1: -4,59 2: -3,24
Δ(SDS _{ССР} -SDS _{кдр})	2,53±0,55 2,65 1,9÷3,05	1: 4,56 2: 2,83
Рост на лечении ГР	N = 9 (6 мальчиков)	N = 2 (2 мальчика)
SDS _{конечного} роста	-1,32±0,37 -1,38 -1,97÷-0,72	1: -1,59 2: 0,05
Δ (SDS _{ССР} -SDS _{кдр})	1,00±0,38 0,98 0,37÷1,73	1: 0,67 2: 0,22

**Основные характеристики пациентов
на момент проведения молекулярно-генетического исследования**

Показатели (M ± SD)	Группы пациентов		
	ЗВУР N = 28	ИДГР N = 41	МДГА N = 41
ХВ (годы)	8,57 ± 0,60	9,34 ± 0,58	9,34 ± 0,58
SDS _{СРР}	-0,41 ± 0,11	0,22 ± 0,11	0,06 ± 0,11 **p < 0,01
SDS _{роста}	-2,86 ± 0,13	-3,41 ± 0,16 *p < 0,05	-3,93 ± 0,16 **p < 0,01
скорость роста (см/год)	3,20 ± 0,17	2,84 ± 0,10	3,09 ± 0,11
КВ (годы)	6,09 ± 0,61	5,94 ± 0,60	5,76 ± 0,54
максимальный выброс СТГ(нг/мл)	19,03 ± 1,37	3,63 ± 0,43 *p < 0,001	3,17 ± 0,34 **p < 0,001
ИФР1 (нг/мл)	158,36 ± 27,09	39,69 ± 3,15 *p < 0,001	25,39 ± 4,94 **p < 0,001
SDS _{ИФР1}	-0,63 ± 0,17	-2,75 ± 0,17 *p < 0,001	-3,40 ± 0,31 **p < 0,001

***p** – достоверность различий между ЗВУР и ИДГР

****p** – достоверность различий между ЗВУР и МДГА

**SDS массы тела при рождении и динамика роста на терапии соматропином
в зависимости от полиморфизма гена рецептора гормона роста**

	ЗВУР			ДГР		
SDS массы тела при рождении						
	<i>fl/fl</i> N = 16	<i>d3/fl</i> N = 10	<i>d3/d3</i> N = 2	<i>fl/fl</i> N = 54	<i>d3/fl</i> N = 25	<i>d3/d3</i> N = 3
SDS массы тела при рождении	-2,77±0,68 -2,51 -3,85÷-1,57	-2,81±0,70 -2,64 -4,11÷-2,00	-3,11±0,36 -3,09 -3,48÷-2,76	-0,10±0,72 0,09 -1,87÷1,33	-0,24±0,71 -0,24 -1,31÷1,57	0,03±1,28 -0,12 -1,16÷1,38
динамика роста на терапии соматропином						
	<i>fl/fl</i> N = 12	<i>d3/fl</i> N = 8	<i>d3/d3</i> N = 2	<i>fl/fl</i> N = 40	<i>d3/fl</i> N = 19	<i>d3/d3</i> N = 3
SDS _{роста} (0)	-2,85±0,33 -2,89 -3,47÷-2,48	-2,83±0,21 -2,82 -3,15÷-2,53	-2,96±0,30 -2,96 -3,17÷-2,75	-3,33±0,65 -3,18 -4,40÷-2,45	-3,39±0,63 -3,43 -4,81÷-2,62	-3,48±0,68 -3,42 -4,19÷-2,83
SDS _{роста} (1 год)	-2,28±0,34 -2,22 -2,73÷-1,60	-2,29±0,23 -2,30 -2,58÷-1,99	-2,51±0,18 -2,51 -2,63÷-2,38	-2,11±0,50 -2,31 -2,63÷-1,18	-2,08±0,70 -1,96 -3,58÷-1,29	-2,19±0,49 -2,47 -2,48÷-1,62
SDS _{роста} (2 года)	-1,94±0,43 -1,86 -2,46÷-1,14	-2,03±0,29 -2,04 -2,42÷-1,56	-2,23±0,21 -2,23 -2,38÷-2,08	-1,47±0,48 -1,59 -2,06÷-0,59	-1,38±0,74 -1,29 -3,02÷-0,19	-1,52±0,68 -1,80 -2,02÷-0,74
Δ SDS роста 0-1	0,57±0,21 0,52 0,26÷0,95	0,54±0,11 0,56 0,32÷0,66	0,46±0,12 0,46 0,37÷0,54	1,21±0,52 1,27 0,68÷2,09	1,31±0,25 1,30 0,84÷1,67	1,29±0,39 1,21 0,95÷1,71
Δ SDS роста 1-2	0,34±0,17 0,28 0,21÷0,81	0,26±0,08 0,24 0,16÷0,43	0,28±0,04 0,28 0,25÷0,30	0,68±0,19 0,61 0,39÷1,38	0,70±0,18 0,65 0,43÷1,22	0,67±0,22 0,68 0,45÷0,88

Антропометрические показатели на фоне терапии соматропином и после ее отмены

№ визита	1 (исходный)	2 терапия 6 месяцев	3 терапия 12 месяцев	4 терапия 1,5 года	5 терапия 2 года	6 перерыв в терапии 6 месяцев	7 перерыв в терапии 12 месяцев	8 перерыв в терапии 1,5 года	9 перерыв в терапии 2 года
ХВ (годы)	4,83±1,42 4,90 2,64÷7,08	5,33±1,42 5,40 3,08÷7,56 1* p=0,002218	5,83±1,44 5,90 3,48÷8,08 1* p=0,002218 2* p=0,002218	6,34±1,43 6,40 4,16÷8,64 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218	6,84±1,46 6,90 4,56÷9,32 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218	7,38±1,53 7,40 5,08÷10,16 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218	7,84±1,42 7,90 5,64÷10,08 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218 6* p=0,002218	8,34±1,41 8,40 6,16÷10,56 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218 6* p=0,002218 7* p=0,002218	8,84±1,40 8,90 6,56÷11,08 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218 6* p=0,002218 7* p=0,002218 8* p=0,002218
рост (см)	92,28±8,57 90,65 78,20÷103,7 0	98,22±8,91 96,60 83,00÷109,3 0 1* p=0,002218	103,37±8,99 101,65 88,10÷116,6 0 1* p=0,002218 2* p=0,002218	107,98±9,25 106,25 94,40÷122,7 0 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218	111,34±8,71 110,35 96,10÷123,5 0 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218	113,38±8,68 113,15 97,50÷124,3 0 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218	115,02±8,34 115,00 99,60÷125,5 0 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218	116,53±8,28 116,65 101,50÷126,90 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218 6* p=0,002218	117,83±8,09 118,05 103,30÷128,00 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218 6* p=0,002218

				p=0,002218	p=0,002218 4*	p=0,002218 4*	p=0,002218 4*	7* p=0,002218	7* p=0,002218 8* p=0,002218
					p=0,002218	p=0,002218 5*	p=0,002218 5*	p=0,002218 6*	
						p=0,002218	p=0,002218 6*	p=0,002218	
SDS роста	-3,01±0,53 -2,89 -4,17÷-2,24	-2,37±0,60 -2,30 -3,73÷-1,41 1* p=0,002218	-1,88±0,76 -1,89 -3,36÷-0,64 1* p=0,002218 p=0,002218	-1,54±0,81 -1,461 -2,87÷-0,06 1* p=0,002218 p=0,002218 3*	-1,40±0,71 -1,47 -2,28÷0,31 1* p=0,002218 p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,03417 1	-1,49±0,71 -1,66 -2,47÷0,12 1* p=0,002218 p=0,002218 3* p=0,006040 4* abs 5* abs	-1,69±0,72 -1,89 -2,54÷0,17 1* p=0,002218 p=0,002218 3* abs 4* abs 5* p=0,007649 6* p=0,002218	-1,86±0,72 -2,04 -2,60÷0,03 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* abs 4* p=0,018604 5* p=0,002218 6* p=0,002218 7* p=0,002218	-2,06±0,70 -2,20 -2,86÷-0,21 1* p=0,002218 2* p=0,020659 3* abs 4* p=0,004742 5* p=0,002218 6* p=0,002218 7* p=0,002218 8* p=0,002218
Масса тела (кг)	10,93±1,81 10,90 8,00÷14,1	12,46±2,07 12,25 9,80÷16,00 1* p=0,002218	14,20±2,61 13,80 11,00÷20,00 1* p=0,002218 p=0,002218	15,43±2,69 14,90 12,00÷21,80 1* p=0,002218 p=0,002218 3*	16,61±2,68 16,10 13,00÷22,20 1* p=0,002218 p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,004742	17,51±2,66 17,05 13,60÷22,70 1* p=0,002218 p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,004742 5*	18,00±2,60 17,50 14,00÷23,00 1* p=0,002218 p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,004742 5*	18,58±2,72 17,95 14,30÷23,60 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,004742 5* p=0,002218 6* p=0,002218 7* p=0,002218	19,05±2,77 18,45 14,50÷24,00 1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,004742 5* p=0,002218 6* p=0,002218 7* p=0,002218 8* p=0,002218

						p=0,002218	p=0,002218 6*		
							p=0,002218		
SDS MT	-4,73±0,88 -4,75 -6,42÷-3,30	-3,79±0,95 -3,76 -6,02÷-2,50	-3,12±1,07 -3,24 -5,42÷-1,04	-2,74±1,02 -2,78 -4,86÷-0,84	-2,24±0,56 -2,43 -3,03÷-1,18	-1,82±0,58 -1,84 -2,80÷-0,94	-1,93±0,47 -1,94 -2,75÷-1,14	-1,91±0,51 -1,97 -2,68÷-1,06	-1,95±0,48 -2,04 -2,60÷-1,02
		1* p=0,002218	1* p=0,002218 2* p=0,003702	1* p=0,002218 2* p=0,003702 3* p=0,002874	1* p=0,002218 2* p=0,002874 3* p=0,003702 4* p=0,015023	1* p=0,002218 2* p=0,002874 3* p=0,002218 4* p=0,002874 5* p=0,004439	1* p=0,002218 2* p=0,002874 3* p=0,002874 4* p=0,004742 5* p=0,006040 6* p=0,030985	1* p=0,002218 2* p=0,002874 3* p=0,002874 4* p=0,007649 5* p=0,007649 6* abs 7* abs	1* p=0,002218 2* p=0,002874 3* p=0,003702 4* p=0,009633 5* p=0,034171 6* abs 7* abs 8* abs
ИМТ	12,79±0,79 12,98 11,39÷13,97	12,88±0,84 13,05 11,18÷14,23	13,21±0,88 13,20 11,78÷14,71	14,17±0,87 13,15 11,81÷14,52	13,35±0,91 13,42 11,68÷14,94	13,60±1,17 13,61 11,75÷16,31	13,63±1,21 13,49 11,75÷16,63	13,67±1,30 13,36 11,81÷16,99	13,71±1,33 13,34 12,08÷17,24
		1* abs	1* p=0,028057 2* p=0,012064	1* abs 2* abs 3* abs	1* p=0,034171 2* p=0,012064 3* abs 4* abs	1* p=0,012064 2* p=0,003702 3* abs 4* p=0,004742 5* p=0,002218	1* p=0,028057 2* p=0,006040 3* abs 4* p=0,022910 5* p=0,018604 6* abs	1* p=0,022910 2* p=0,007649 3* abs 4* p=0,049861 5* p=0,028057 6* abs 7* abs	1* p=0,022910 2* p=0,009633 3* abs 4* abs 5* abs 6* abs 7* abs 8* abs

SDS имТ	-2,79±0,78 -3,04 -4,00÷-1,74	-2,52±0,74 -2,52 -3,98÷-1,56	-2,10±0,75 -2,17 -3,22÷-0,63	-2,09±0,83 -2,05 -3,20÷-0,86	-1,89±0,83 -1,84 -3,34÷-0,50	-1,71±1,03 -1,70 -3,30÷0,66	-1,69±1,05 -1,76 -3,35÷0,87	-1,72±1,09 -1,73 -3,37÷1,06	-1,77±1,08 -1,96 -3,19÷1,14
		1* abs	1* p=0,003346 2*	1* p=0,002218 2*	1* p=0,002874 2*	1* p=0,003702 2*	1* p=0,003702 2*	1* p=0,003264 2* p=0,002218	1* p=0,003702 2* p=0,002218
			p=0,004742	p=0,015023 3* abs	p=0,003702 3* abs	p=0,002218 3*	p=0,002218 3* abs	abs 4* abs 5* abs 6* abs 7* abs	abs 3* abs 4* abs 5* abs 6* abs 7* abs 8* abs
				p=0,040861 4*	p=0,049861 4*	p=0,018604 5*	p=0,009633 5*	p=0,026232 6* abs	
					p=0,013472 6*				

1* p - различия с исходными данными (визит 1)

2* p - различия с данными визита 2

3* p - различия с данными визита 3

4* p - различия с данными визита 4

5* p - различия с данными визита 5

6* p - различия с данными визита 6

7* p - различия с данными визита 7

8* p - различия с данными визита 8

Скорость роста и SDS скорости роста на фоне терапии ГР и после ее отмены

	1 (исходная)	между визитами 1 и 2 (0 – 0,5 года)	между визитами 2 и 3 (0,5 – 1 год)	между визитами 3 и 4 (1 – 1,5 года)	между визитами 4 и 5 (1,5 – 2года)	между визитами 5 и 6 (2 – 2,5 года)	между визитами 6 и 7 (2,5 – 3года)	между визитами 7 и 8 (3 – 3,5года)	между визитами 8 и 9 (3,5 – 4года)
Скорость роста (см/год)	4,52±1,13 4,39 2,31÷6,50	11,32±1,93 11,41 7,52÷14,69	10,48±2,39 10,04 6,89÷15,04	8,85±1,53 8,57 6,83÷11,92	6,90±2,23 7,26 1,26÷9,95	4,16±2,16 3,50 1,61÷8,85	3,28±0,91 3,24 1,60÷4,79	3,04±0,84 2,91 2,02÷4,37	2,57±0,77 2,59 1,63÷3,61
		1* p=0,002218	1* p=0,002218 2* abs	1* p=0,002218 2* p=0,003702 3* p=0,003346	1* p=0,015023 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,018604	1* abs 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,012064	1* p=0,012064 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218 6* abs	1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002874 6* abs 7* abs	1* p=0,002218 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002874 6* p=0,034171 7* p=0,018604 8* p=0,041390
		между визитами 1 и 3 (0 – 1 год)		между визитами 3 и 5 (1 – 2 года)		между визитами 5 и 7 (2 – 3 года)		между визитами 7 и 9 (3 – 4 года)	
Скорость роста (см/год)	4,52±1,13 4,39 2,31÷6,50	10,83±1,72 10,85 8,25÷13,50		7,91±1,17 7,93 6,03÷10,74		3,68±1,20 3,40 2,10÷6,10		2,81±0,60 2,80 2,20÷3,80	
		1° p=0,002218		1° p=0,002218 2° p=0,002874		1° abs 2° p=0,002218 3° p=0,002218		1° p=0,002218 2° p=0,002218 3° p=0,002218	

								4° abs	
SDS скорости роста	-2,28±0,88 -2,20 -4,05÷-1,33	4,7±2,42 4,83 1,30÷8,98	4,34±2,45 3,75 0,81÷8,67	3,01±1,73 2,90 0,50÷7,39	1,01±2,38 1,33 -5,32÷4,26	-1,89±2,46 -2,74 -4,93÷2,58	-2,99±1,00 -3,06 -5,00÷-1,45	-3,25±0,81 -3,30 -4,48÷-1,64	-3,63±0,60 -3,59 -4,70÷-2,57
		1* p=0,002218	1* p=0,002218 2* abs	1* p=0,002218 2* p=0,018604 3* p=0,012064	1* p=0,012064 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,022910	1* abs 2* p=0,002874 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,009633	1* abs 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002218 6* abs	1* p=0,006040 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002874 6* abs 7* abs	1* p=0,002874 2* p=0,002218 3* p=0,002218 4* p=0,002218 5* p=0,002874 6* p=0,018604 7* p=0,028057 8* abs
		между визитами 1 и 3		между визитами 3 и 5		между визитами 5 и 7		между визитами 7 и 9	
SDS скорости роста	-2,28±0,88 -2,20 -4,05÷-1,33	4,42±2,03 4,23 1,32÷-8,01		2,05±1,18 2,29 0,44÷3,88		-2,45±1,38 -2,75 -4,45÷-0,10		-3,35±0,68 -3,20 -4,34÷-2,30	
		1° p=0,002218		1° p=0,002218 2° p=0,006040		1° abs 2° p=0,002218 3° p=0,002218		1° p=0,009633 2° p=0,002218 3° p=0,002218 4° abs	

Применен критерий Вилкоксона для малых групп

- 1* p - различия с исходными данными (визит 1)
 2* p - различия скорости роста 1-2 и 2-3
 3* p - различия скорости роста 2-3 и 3-4

- 1° p - различия с исходными данными (визит 1)
 2° p - различия скорости роста 1-3 и 3-5
 3° p - различия скорости роста 3-5 и 5-7

- $4^* p$ - различия скорости роста 3-4 и 4-5
- $5^* p$ - различия скорости роста 4-5 и 5-6
- $6^* p$ - различия скорости роста 5-6 и 6-7
- $7^* p$ - различия скорости роста 6-7 и 7-8
- $8^* p$ - различия скорости роста 6-7 и 7-8

$4^{\circ} p$ - различия скорости роста 5-7 и 7-9

Различные показатели на фоне длительного непрерывного лечения ГР у низкорослых детей с ЗВУР

	Группы на лечении									Контрольные группы без лечения				
	общая группа			без ССР			ССР			без ССР		ССР		
	всего N = 84	М N = 46	Ж N = 38	всего N = 45	М N = 25	Ж N = 20	всего N = 39	М N = 21	Ж N = 18	всего N = 113	М N = 64	Ж N = 49	без ССР N = 54	ССР N = 59
SDS МТ при рождении	-3,13±0,85 -2,92 -5,31÷-1,57	-3,04±0,86 -2,77 -5,31÷-2,05	-3,24±0,83 -3,05 -4,72÷-1,57	-2,78±0,71 -2,71 -4,88÷-1,57	-2,77±0,70 -2,71 -4,88÷-2,05	-2,79±0,74 -2,76 -4,11÷-1,57	-3,53±0,82 -3,36 -5,31÷-2,49 <i>*p = 0,000023</i>	-3,36±0,93 -2,95 -5,31÷-2,49 <i>**p = 0,018207</i>	-3,74±0,63 -3,79 -4,72÷-2,91 <i>***p = 0,000155</i>	-3,22±0,80 -3,12 -5,58÷-1,44	-3,15±0,98 -2,85 -5,58÷-2,10	-3,24±0,85 -3,11 -5,64÷-1,44	-2,81±0,66 -2,75 -4,88÷-1,44	-3,55±0,84 -3,63 -5,58÷-2,10
SDS длины тела при рождении	-2,74±1,15 -2,74 -5,73÷-0,17	-2,76±1,25 -2,71 -5,73÷-0,17	-2,71±1,03 -2,76 -4,52÷-0,46	-2,53±0,93 -2,71 -4,15÷-0,46	-2,54±0,92 -2,71 -4,15÷-1,20	-2,52±0,98 -2,76 -3,85÷-0,46	-2,98±1,33 -2,88 -5,73÷-0,17	-3,03±1,54 -3,09 -5,73÷-0,17	-2,93±1,08 -2,88 -4,52÷-0,95	-2,83±1,28 -2,64 -7,04÷-0,38	-2,82±1,30 -2,70 5,79÷-0,49	-2,81±1,25 -2,73 -7,04÷-0,38	-2,41±0,96 -2,62 -4,15÷-0,38	-3,03±1,18 -2,97 -7,04÷-0,42
СРР (см)	167,83±6,34 168,00 155,50÷180,0	172,76±4,24 173,00 161,5÷182,0	162,00±3,09 162,00 155,50÷169,0 <i>*p = 0,000000</i>	168,32±5,917 166,50 157,5÷180,0	172,33±4,52 173,00 161,50÷180,0	163,28±2,61 163,75 157,50÷166,5 <i>**p = 0,000000</i>	167,62±7,12 169,00 155,50÷182,0	173,24±3,92 173,50 166,50÷182,0	161,06±3,24 160,50 155,50÷169,00 <i>***p = 0,025026</i> <i>***p = 0,000000</i>	167,51±8,92 168,50 146,0÷183,0	173,95±4,63 174,50 164,50÷183,0	159,43±5,90 160,50 146,00÷172,0 <i>****p = 0,000000</i>	166,64±8,83 167,60 146,00÷182,0	168,33±9,0 170,50 150,0÷183,0
SDS срр	-0,18±0,58 -0,25 -1,98÷1,13	-0,31±0,64 -0,26 -1,98÷1,10	-0,02±0,50 -0,00 -1,09÷1,13 <i>*p = 0,008348</i>	-0,13±0,64 0,00 -1,98÷0,80	-0,38±0,69 -0,41 -1,96÷0,80	0,18±0,41 0,23 -0,75÷0,66 <i>**p = 0,003459</i>	-0,19±0,56 -0,25 -1,23÷1,13	-0,22±0,59 -0,18 -1,23÷1,10	-0,16±0,53 -0,25 -1,09÷1,13 <i>***p = 0,020115</i>	-0,29±0,87 -0,25 -2,67÷1,66	-0,16±0,73 -0,11 -1,53÷1,10	-0,46±1,01 -0,25 -2,67÷1,66	-0,46±0,93 -0,42 -2,67÷1,10	-0,13±0,79 -0,09 -2,00÷1,66
ХВ на момент начала терапии (годы)	5,31±1,83 5,16 2,24÷10,16	4,98±1,65 4,80 2,00÷10,16	5,70±1,97 5,60 2,48÷9,32	5,25±1,88 5,16 2,48÷10,16	5,00±1,81 4,40 2,64÷10,16	5,56±1,96 5,78 2,48÷9,32	5,37±1,79 5,32 2,00÷9,24	4,96±1,47 4,88 2,00÷7,88	5,85±2,03 5,48 3,16÷9,24					
КВ на момент начала терапии (годы)	3,19±1,98 2,62 0,48÷9,50	2,90±1,75 2,57 0,48÷9,50	3,54±2,21 2,80 1,00÷8,50	3,26±1,89 2,80 1,00÷9,50	3,01±1,91 2,64 1,00÷9,50	3,59±1,87 3,58 1,48÷6,50	3,11±2,10 2,00 0,48÷8,50	2,78±1,57 2,00 0,48÷6,00	3,49±2,59 2,00 1,00÷8,50					
SDS роста на момент начала терапии	-2,99±0,66 -2,82 -4,85÷-2,11	-2,91±0,72 -2,74 -4,85÷-2,11	-3,10±0,57 -2,99 -4,27÷-2,24	-2,80±0,50 -2,71 -4,21÷-2,12	-2,75±0,58 -2,63 -4,21÷-2,12	-2,88±0,39 -2,84 -3,72÷-2,24	-3,21±0,76 -3,25 -4,85÷-2,11 <i>*p = 0,013991</i>	-3,09±0,84 -3,11 -4,85÷-2,11	-3,35±0,65 -3,30 -4,27÷-2,29 <i>***p = 0,007700</i>					
ИФР1 на момент начала терапии (нг/мл)	95,01±52,49 82,05 19,50÷262,0	96,13±56,71 86,15 19,50÷262,00	93,66±47,60 81,00 35,00÷216,00	91,49±52,14 81,00 19,50÷262,00	98,06±61,23 89,30 19,50÷262,0	83,28±37,83 83,85 42,10÷153,3	99,07±53,28 92,50 20,80÷216,0	93,83±52,23 79,90 20,80÷202,0	105,19±55,35 96,70 35,00÷216,00					
SDS ИФР1 на момент начала терапии	-0,59±1,63 -0,62 -4,35÷2,92	-0,63±1,75 -0,46 -4,35÷2,43	-0,54±1,50 -0,68 -3,17÷2,92	-0,68±1,61 -0,70 -4,35÷2,43	-0,64±1,90 -0,58 -4,35÷2,43	-0,73±1,19 -0,80 -2,86÷1,17	-0,49±1,68 -0,35 -3,99÷2,92	-0,62±1,61 -0,35 -3,99÷2,07	-0,33±1,80 -0,52 -3,17÷2,92					
Длительность терапии (годы)	7,64±2,00 7,75 3,50÷12,00	7,47±1,79 8,50 4,00÷12,00	6,39±1,95 6,50 3,50÷10,00 <i>*p = 0,000002</i>	8,03±2,10 8,50 4,00÷12,00	8,94±1,82 9,50 4,00÷12,00	6,85±1,81 6,50 4,00÷10,00 <i>**p = 0,000661</i>	6,95±2,02 7,00 3,50÷11,00	7,90±1,61 8,00 4,00÷11,00 <i>**p = 0,049146</i>	5,83±1,91 6,50 3,50÷8,50 <i>***p = 0,000745</i>					
Возраст начала пубертата (годы)	10,82±0,88 10,80 9,00÷13,00	11,29±0,67 11,20 10,16÷13,00	10,25±0,77 10,20 9,00÷12,00 <i>*p = 0,000000</i>	11,38±0,99 11,56 9,32÷13,00	11,48±0,74 11,36 10,48÷13,00	10,33±0,67 10,24 9,32÷11,64 <i>**p = 0,000000</i>	10,85±0,93 11,00 9,00÷12,40	11,13±0,63 10,94 10,16÷12,40	10,16±0,88 9,90 9,00÷12,00 <i>***p = 0,000642</i>	11,42±1,12 11,48 7,24÷13,24 <i>^p = 0,000003</i>	11,65±0,76 11,64 9,24÷13,24	11,14±1,42 11,40 7,24÷13,00 <i>****p = 0,014231</i>	11,84±0,76 12,00 10,00÷13,24	11,46±1,27 11,48 7,24÷13,00 <i>*p = 0,000217</i>
КДР (см)	161,82±7,38 161,80 145,70÷175,	167,60±4,50 166,55 157,00÷175,3	156,02±4,14 156,30 146,70÷163,50	163,47±6,67 163,30 150,00÷175,30	167,37±5,49 166,40 157,00÷175,	157,03±3,75 157,00 150,00÷163,	161,09±7,72 162,00 146,70÷175,	167,07±4,00 166,50 159,00÷175,	154,12±4,35 153,55 146,70÷163,50	151,35±8,56 154,50 134,40÷165,	157,95±3,91 158,45 143,40÷165,	143,07±4,67 144,90 134,40÷148,	152,39±8,06 155,85 134,40÷165,	150,37±8,9 7 149,20

	3		*p = 0,000000		3	3 **p = 0,000000	0	0	***p = 0,005518 ***p = 0,000642	9 ^p = 0,000000	9	5 ****p = 0,000000	9	134,50÷163,9
SDS КДР	-1,12±0,74 -1,23 -2,72÷0,25	-1,08±0,68 -1,23 -2,66÷0,09	-1,00±0,69 -0,95 -2,55÷0,25	-0,87±0,66 -0,84 -2,66÷0,21	-1,10±0,83 -1,25 -2,66÷0,09	-0,83±0,62 -0,84 -2,00÷0,21	-1,23±0,66 -1,34 -2,55÷0,25	-1,15±0,60 -1,23 -2,36÷0,05	-1,32±0,73 -1,41 -2,55÷0,25 ***p = 0,005478	-2,83±0,77 -2,64 -4,71÷1,32 ^p = 0,000000	-2,52±0,59 -2,44 -4,71÷-1,32	-3,23±0,79 -2,95 -4,60÷-2,25 ****p = 0,000001	-2,69±0,69 -2,56 -4,60÷1,32	-2,96±0,82 -2,77 -4,71÷-1,62 *p = 0,047612
Δ CPP – КДР (см)	6,01±1,90 5,90 2,20÷10,30	5,16±1,53 4,70 2,40÷8,50	6,21±2,09 5,75 2,20÷10,30 *p = 0,044108	4,85±1,80 4,50 2,20÷9,50	4,95±1,52 4,50 2,40÷8,00	6,05±2,25 5,75 2,20÷9,50 **p = 0,019417	6,53±1,52 6,50 4,00÷10,30 *p = 0,000004	6,18±1,22 6,00 4,00÷8,50 **p = 0,038056	6,94±1,75 6,70 4,00÷10,30 ***p = 0,038056	16,16±4,58 15,70 7,10÷29,60	15,99±4,30 16,75 9,40÷29,60	16,36±4,95 15,20 7,10÷29,00	14,25±3,60 13,90 9,00÷20,00	17,96±4,71 17,40 7,10÷29,60 *p = 0,000032
Δ SDS CPP – SDS КДР	0,94±0,34 0,92 0,10÷1,72	0,76±0,25 0,71 0,10÷1,27	1,02±0,37 0,96 0,27÷1,72 *p = 0,001818	0,74±0,33 0,67 0,10÷1,58	0,72±0,25 0,68 0,10÷1,13	0,98±0,41 0,96 0,27÷1,58 **p = 0,004241	1,03±0,26 1,05 0,61÷1,72 *p = 0,002699	0,93±0,18 0,90 0,61÷1,27 **p = 0,000017	1,16±0,29 1,12 0,67÷1,72 ***p = 0,028334 ***p = 0,005285	2,54±0,83 2,53 1,14÷4,84	2,35±0,69 2,52 1,27÷4,45	2,77±0,93 2,53 1,14÷4,84 ****p = 0,024490	2,24±0,78 2,17 1,14÷4,53	2,83±0,77 2,64 1,18÷4,84 *p = 0,000190
значимость корреляции между														
SDS MT при рождении и:														
КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SDS КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Δ (CPP – КДР)	r = -0,3049 p = 0,005	-	r = -0,3615 p = 0,026	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	r = -0,2574 p = 0,018	-	r = -0,3489 p = 0,032	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SDS длины при рождении и:														
КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SDS КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Δ (CPP – КДР)	-	-	r = -0,4793 p = 0,02	-	-	r = -0,5718 p = 0,08	-	-	-	-	-	-	-	-
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	-	-	r = -0,4521 p = 0,04	-	-	r = -0,5141 p = 0,020	-	-	-	-	-	-	-	-
ХВ на момент начала терапии и:														
КДР	-	-	r = -0,4580 p = 0,004	-	-	-	-	-	r = -0,8231 p = 0,000	-	-	-	-	-
SDS КДР	-	-	r = -0,4577 p = 0,004	-	-	-	r = -0,4957 p = 0,001	-	r = -0,8227 p = 0,000	-	-	-	-	-
Δ (CPP – КДР)	r = 0,5772 p = 0,000	r = 0,4608 p = 0,001	r = 0,6264 p = 0,000	r = 0,6672 p = 0,000	r = 0,6777 p = 0,000	r = 0,6898 p = 0,001	r = 0,5803 p = 0,000	r = 0,4916 p = 0,024	r = 0,5876 p = 0,010	-	-	-	-	-
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	r = 0,5352 p = 0,000	r = 0,4161 p = 0,004	r = 0,5757 p = 0,000	r = 0,5721 p = 0,000	r = 0,5648 p = 0,003	r = 0,6001 p = 0,005	r = 0,5959 p = 0,000	r = 0,4960 p = 0,022	r = 0,5935 p = 0,009	-	-	-	-	-
КВ на момент начала терапии и:														
КДР	-	-	r = -0,3895 p = 0,016	-	-	-	-	-	r = -0,7280 p = 0,001	-	-	-	-	-
SDS КДР	-	-	r = -0,3889 p = 0,016	-	-	-	-	-	r = -0,7270 p = 0,001	-	-	-	-	-
Δ (CPP – КДР)	r = 0,4865 p = 0,000	r = 0,3908 p = 0,007	r = 0,5196 p = 0,01	r = 0,6095 p = 0,000	r = 0,6915 p = 0,00	r = 0,5842 p = 0,07	r = 0,5217 p = 0,01	-	-	-	-	-	-	-
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	r = 0,4375 p = 0,000	r = 0,3565 p = 0,015	r = 0,4512 p = 0,04	r = 0,5010 p = 0,000	-	-	r = 0,5272 p = 0,01	-	-	-	-	-	-	-
SDS роста на момент начала терапии и:														
КДР	r = 0,3321 p = 0,002	r = 0,4608 p = 0,01	-	r = 0,3175 p = 0,034	r = 0,4658 p = 0,019	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SDS КДР	r= 0,3488 p=0,001	r= 0,4614 p=0,01	-	-	r= 0,4660 p=0,019	-	-	-	-					
Δ (CPP – КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
ИФР1 на момент начала терапии и:														
КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
SDS КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Δ (CPP – КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
SDS ИФР1 на момент начала терапии и:														
КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
SDS КДР	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Δ (CPP – КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
возрастом начала пубертата и:														
КДР	r= 0,7054 p=0,000	r= 0,3846 p=0,008	-	r= 0,7672 p=0,000	r= 0,5707 p=0,003	-	r= 0,6277 p=0,000	-	-					
SDS КДР	-	-	-	-	r= 0,5703 p=0,003	-	-	-	-					
Δ (CPP – КДР)	r= -0,4809 p=0,000	r= -0,5231 p=0,000	r= -0,3415 p=0,036	r= -0,3756 p=0,011	-	-	r= -0,4818 p=0,002	-	r= -0,5393 p=0,021					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	r= -0,5253 p=0,000	r= -0,4438 p=0,002	r= -0,3477 p=0,032	r= -0,4054 p=0,006	-	-	r= -0,5761 p=0,000	-	r= -0,5345 p=0,022					
CPP и:														
КДР	r= 0,9690 p=0,000	r= 0,9408 p=0,000	r= 0,8727 p=0,000	r= 0,9661 p=0,000	r= 0,9712 p=0,000	r= 0,7273 p=0,000	r= 0,9824 p=0,000	r= 0,9524 p=0,000	r= 0,9356 p=0,000					
SDS КДР	r= 0,4816 p=0,000	r= 0,9413 p=0,000	r= 0,8730 p=0,000	r= 0,3964 p=0,007	r= 0,9714 p=0,000	r= 0,7279 p=0,000	r= 0,5749 p=0,000	r= 0,9526 p=0,000	r= 0,9357 p=0,000					
Δ (CPP – КДР)	r= -0,2890 p=0,008	-	-	-	-	-	-	-	-					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	r= -0,3870 p=0,000	-	-	r= -0,3655 p=0,014	-	-	r= -0,4701 p=0,003	-	-					
SDS CPP и:														
КДР	r= 0,2990 p=0,006	r= 0,9285 p=0,000	r= 0,8564 p=0,000	-	r= 0,9580 p=0,000	r= 0,6759 p=0,001	r= 0,4555 p=0,004	r= 0,9527 p=0,000	r= 0,9356 p=0,000					
SDS КДР	r= 0,8716 p=0,000	r= 0,9291 p=0,000	r= 0,8567 p=0,000	r= 0,8707 p=0,000	r= 0,9584 p=0,000	r= 0,6764 p=0,001	r= 0,9193 p=0,000	r= 0,9530 p=0,000	r= 0,9367 p=0,000					
Δ (CPP – КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
продолжительностью лечения и:														
КДР	r= 0,4889 p=0,000	-	r= 0,4776 p=0,002	r= 0,3522 p=0,018	-	-	r= 0,5877 p=0,000	-	r= 0,8010 p=0,000					
SDS КДР	-	-	r= 0,4774 p=0,002	-	-	-	r= 0,3615 p=0,024	-	r= 0,8009 p=0,000					
Δ (CPP – КДР)	r= -0,6210 p=0,000	r= -0,4938 p=0,000	r= -0,6523 p=0,000	r= -0,6583 p=0,000	-	r= -0,6397 p=0,002	r= -0,5040 p=0,001	-	r= -0,6742 p=0,002					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	r= -0,6082	r= -0,4277	r= -0,6005	r= -0,5775	-	r= -0,5391	r= -0,5848	-	r= -0,6807					

КДР)	p=0,000	p=0,003	p=0,000	p=0,000		p=0,014	p=0,000		p=0,002					
дозой ГР и:														
КДР	-	-	-	r= 0,2975 p=0,047	-	r= 0,5525 p=0,012	-	-	-					
SDS КДР	-	-	r= 0,3838 p=0,017	-	-	r= 0,5526 p=0,012	-	-	-					
Δ (CPP – КДР)	r= -0,3874 p=0,000	r= -0,3461 p=0,018	r= -0,4299 p=0,007	r= -0,4186 p=0,004	-	r= -0,4804 p=0,032	r= -0,3585 p=0,025	-	r= -0,4802 p=0,044					
Δ (SDS CPP – SDS КДР)	r= -0,3460 p=0,001	r= -0,3444 p=0,019	r= -0,3661 p=0,024	r= -0,3631 p=0,014	-	-	r= -0,3216 p=0,046	-	r= -0,4825 p=0,043					

^op - достоверность различий между мальчиками и девочками в общей группе на лечении

^{oo}p - достоверность различий между мальчиками и девочками без ССР

^{ooo}p - достоверность различий между мальчиками и девочками с ССР

^{oooo}p - достоверность различий между мальчиками и девочками в общей контрольной группе

*p - достоверность различий между общими группами детей без и с ССР

**p - достоверность различий между мальчиками без и с ССР

***p - достоверность различий между девочками без и с ССР

*p - достоверность различий между общими контрольными группами детей без и с ССР

^p - достоверность различий между общей группой детей на лечении и контрольной группой

Конечный рост детей с ЗВУР после длительного непрерывного лечения ГР и не получавших ГР (общие группы)

	Общая группа					
	на лечении			без лечения (контроль)		
	всего N = 84	М N = 46	Ж N = 38	всего N = 113	М N = 64	Ж N = 49
СРР (см)	167,83±6,34 168,00 155,5÷180,0	172,76±4,24 173,00 161,50÷182,00	162,00±3,09 162,00 155,50÷169,00	167,51±8,92 168,50 146,00÷183,00	173,95±4,63 174,50 164,50÷183,00	159,43±5,90 160,50 146,00÷172,00
SDS СРР	-0,18±0,58 -0,25 -1,98÷1,13	-0,31±0,64 -0,26 -1,98÷1,10	-0,02±0,50 -0,00 -1,09÷1,13	-0,29±0,87 -0,25 -2,67÷1,66	-0,16±0,73 -0,11 -1,53÷1,10	-0,46±1,01 -0,25 -2,67÷1,66
Возраст начала пубертат а (годы)	10,79±0,86 10,76 9,00÷13,00	11,77±0,62 11,72 10,40÷13,00	10,37±0,80 10,234 9,00÷12,00	11,42±1,12 11,48 7,24÷13,24 [*] p = 0,000010	11,65±0,76 11,64 9,24÷13,24	11,14±1,42 11,40 7,24÷13,00 ^{***} p = 0,000001
КДР (см)	161,82±7,38 161,80 145,70÷175,30	167,60±4,50 166,55 157,00÷175,30	156,02±4,14 156,30 146,70÷163,50	151,35±8,56 154,50 134,40÷165,90 [*] p = 0,000000	157,95±3,91 158,45 143,40÷165,90 ^{**} p = 0,000000	143,07±4,67 144,90 134,40÷148,50 ^{***} p = 0,000000
SDS КДР	-1,12±0,74 -1,23 -2,72÷0,25	-1,08±0,68 -1,23 -2,66÷0,09	-1,00±0,69 -0,95 -2,55÷0,25	-2,83±0,77 -2,64 -4,71÷1,32 [*] p = 0,000000	-2,52±0,59 -2,44 -4,71÷-1,32 ^{**} p = 0,000000	-3,23±0,79 -2,95 -4,60÷-2,25 ^{***} p = 0,000000
Δ СРР – КДР (см)	6,01±1,90 5,90 2,20÷10,30	5,16±1,53 4,70 2,40÷8,50	6,21±2,09 5,75 2,20÷10,30	16,16±4,58 15,70 7,10÷29,60 [*] p = 0,000000	15,99±4,30 16,75 9,40÷29,60 ^{**} p = 0,000000	16,36±4,95 15,20 7,10÷29,00 ^{***} p = 0,023192
Δ SDS СРР – SDS КДР	0,94±0,34 0,92 0,10÷1,72	0,76±0,25 0,71 0,10÷1,27	1,02±0,37 0,96 0,27÷1,72	2,54±0,83 2,53 1,14÷4,84 [*] p = 0,000000	2,35±0,69 2,52 1,27÷4,45 ^{**} p = 0,000000	2,77±0,93 2,53 1,14÷4,84 ^{***} p = 0,000000

^{*}p - достоверность различий между общими группами детей получавших и не получавших ГР

^{**}p - достоверность различий между мальчиками получавших и не получавших терапию ГР

^{***}p - достоверность различий между девочками получавших и не получавших терапию ГР

Конечный рост детей с ЗВУР после длительного непрерывного лечения ГР и не получавших ГР (группы: без и с ССР)

	без ССР						с ССР					
	на лечении			без лечения (контроль)			на лечении			без лечения (контроль)		
	всего N = 45	М N = 25	Ж N = 20	всего N = 54	М N = 31	Ж N = 23	всего N = 39	М N = 21	Ж N = 18	всего N = 59	М N = 33	Ж N = 26
СРР (см)	168,32±5,917 166,50 157,50÷180,00	172,33±4,52 173,00 161,50÷180,00	163,28±2,61 163,75 157,50÷166,50	166,64±8,83 167,60 146,00÷182,00	172,76±4,91 171,60 165,00÷182,00	159,06±6,36 160,50 146,00÷168,50	167,62±7,12 169,00 155,50÷182,00	173,24±3,92 173,50 166,50÷182,00	161,06±3,24 160,50 155,50÷169,00	168,33±9,00 170,50 150,00÷183,00	175,06±4,13 175,50 164,50÷183,00	159,79±5,52 161,00 150,00÷172,00
SDS СРР	-0,13±0,64 0,00 -1,98÷0,80	-0,38±0,69 -0,41 -1,96÷0,80	0,18±0,41 0,23 -0,75÷0,66	-0,46±0,93 -0,42 -2,67÷1,10	-0,39±0,78 -0,51 -1,46÷1,10	-0,54±1,10 -0,25 -2,67÷1,08	-0,19±0,56 -0,25 -1,23÷1,13	-0,22±0,59 -0,18 -1,23÷1,10	-0,16±0,53 -0,25 -1,09÷1,13	-0,13±0,79 -0,09 -2,00÷1,66	0,05±0,62 0,12 -1,53÷1,10	-0,37±0,92 -0,17 -2,00÷1,66
Возраст начала пубертата (годы)	11,38±0,99 11,56 9,32÷13,00	10,40±0,71 11,32 10,48÷13,00	10,33±0,67 10,24 9,32÷11,64	11,84±0,76 12,00 10,00÷13,24 [^] p = 0,009263	12,02±0,67 12,16 10,48÷13,24	11,62±0,82 11,48 10,00÷12,80 ^{^^} p = 0,000008	10,85±0,93 11,00 9,00÷12,40	11,36±0,52 11,40 10,40÷12,40	10,25±0,95 9,90 9,00÷12,00	11,46±1,27 11,48 7,24÷13,00 ^v p = 0,000071	11,30±0,68 11,48 9,24÷12,32	10,67±1,70 11,16 7,24÷13,00
КДР (см)	163,47±6,67 163,30 150,00÷175,30	167,37±5,49 166,40 157,0÷175,3	157,03±3,75 157,00 150,00÷163,30	152,39±8,06 155,85 134,40÷165,90 [^] p = 0,000000	158,83±2,53 158,80 155,40÷165,90 ^{^^} p = 0,000000	144,40±4,55 146,60 134,40÷148,50 ^{^^^} p = 0,000000	161,09±7,72 162,00 146,70÷175,00	167,07±4,00 166,50 159,00÷175,00	154,12±4,35 153,55 146,70÷163,50	150,37±8,97 149,20 134,50÷163,90 ^v p = 0,000000	157,13±4,77 158,20 143,40÷163,90 ^{vv} p = 0,000000	141,78±4,54 142,80 134,50÷148,50 ^{vvv} p = 0,000000
SDS КДР	-0,87±0,66 -0,84 -2,66÷0,21	-1,10±0,83 -1,25 -2,66÷0,09	-0,83±0,62 -0,84 -2,00÷0,21	-2,69±0,69 -2,56 -4,60÷1,32 [^] p = 0,000000	-2,39±0,39 -2,39 -2,92÷-1,32 ^{^^} p = 0,000000	-3,07±0,80 -2,65 -4,60÷-2,27 ^{^^^} p = 0,000022	-1,23±0,66 -1,34 -2,55÷0,25	-1,15±0,60 -1,23 -2,36÷0,05	-1,32±0,73 -1,41 -2,55÷0,25	-2,96±0,82 -2,77 -4,71÷-1,62 ^v p = 0,000000	-2,63±0,72 -2,48 -4,71÷-1,62 ^{vv} p = 0,000086	-3,37±0,76 -3,21 -4,59÷-2,25 ^{vvv} p = 0,000062
Δ СРР – КДР (см)	4,85±1,80 4,50 2,20÷9,50	4,95±1,52 4,50 2,40÷8,00	6,05±2,25 5,75 2,20÷9,50	14,25±3,60 13,90 9,00÷20,00 [^] p = 0,000000	13,93±3,84 13,60 9,40÷19,70 ^{^^} p = 0,000000	14,66±3,31 13,90 9,00÷20,00 ^{^^^} p = 0,000000	6,53±1,52 6,50 4,00÷10,30	6,18±1,22 6,00 4,00÷8,50	6,94±1,75 6,70 4,00÷10,30	17,96±4,71 17,40 7,10÷29,60 ^v p = 0,000383	17,93±3,82 17,70 11,90÷29,60 ^{vv} p = 0,000000	18,01±5,72 15,75 7,10÷29,00 ^{vvv} p = 0,000062
Δ SDS СРР – SDS КДР	0,74±0,33 0,67 0,10÷1,58	0,72±0,25 0,68 0,10÷1,13	0,98±0,41 0,96 0,27÷1,58	2,24±0,78 2,17 1,14÷4,53 [^] p = 0,000000	2,00±0,62 1,61 1,27÷2,98 ^{^^} p = 0,000002	2,53±0,86 2,33 1,14÷4,53 ^{^^^} p = 0,000000	1,03±0,26 1,05 0,61÷1,72	0,93±0,18 0,90 0,61÷1,27	1,16±0,29 1,12 0,67÷1,72	2,83±0,77 2,64 1,18÷4,84 ^v p = 0,000000	2,69±0,58 2,65 1,67÷4,45 ^{vv} p = 0,000013	3,00±0,95 2,63 1,18÷4,84 ^{vvv} p = 0,000046

[^]p - достоверность различий между общими группами детей без ССР, получавших и не получавших ГР^{^^}p - достоверность различий между мальчиками без ССР, получавших и не получавших терапию ГР^{^^^}p - достоверность различий между девочками без ССР, получавших и не получавших терапию ГР^vp - достоверность различий между общими группами детей с ССР, получавших и не получавших ГР^{vv}p - достоверность различий между мальчиками с ССР, получавших и не получавших ГР^{vvv}p - достоверность различий между девочками с ССР, получавших и не получавших ГР

Конечный рост детей после длительного непрерывного лечения разными дозами гормона роста

	общая группа			0,033			0,060		
	всего N = 84 SGA: 45 CCP: 39	М N = 46 SGA: 25 CCP: 21	Ж N = 38 SGA: 20 CCP: 18	всего N = 39 SGA: 18 CCP: 21	М N = 19 SGA: 8 CCP: 11	Ж N = 20 SGA: 10 CCP: 10	всего N = 45 SGA: 27 CCP: 18	М N = 27 SGA: 17 CCP: 10	Ж N = 18 SGA: 10 CCP: 8
SDS МТ при рождении	-3,13±0,85 -2,92 -5,31÷-1,57	-3,04±0,86 -2,77 -5,31÷-2,05	-3,24±0,83 -3,05 -4,72÷-1,57	-3,08±0,79 -3,08 -4,72÷-1,57	-2,99±0,60 -2,92 -4,69÷-2,37	-3,18±0,97 -3,05 -4,72÷-1,57	-3,17±0,89 -2,80 -5,31÷-2,05	-3,07±1,01 -2,77 -5,31÷-2,05	-3,30±0,71 -3,32 -4,48÷-2,22
SDS длины тела при рождении	-2,74±1,15 -2,74 -5,73÷-0,17	-2,76±1,25 -2,71 -5,73÷-0,17	-2,71±1,03 -2,76 -4,52÷-0,46	-2,69±1,04 -2,76 -4,52÷-0,17	-2,48±1,07 -2,71 -4,17÷-0,17	-2,92±0,98 -2,76 -4,52÷-1,20	-2,77±1,24 -2,71 -5,73÷-0,46	-2,96±1,35 -2,71 -5,73÷-1,20	-2,52±1,06 -2,88 -3,85÷-0,46
СРР (см)	167,83±6,34 168,00 155,50÷180,00	172,76±4,24 173,00 161,50÷182,00	162,00±3,09 162,00 155,50÷169,00 ° p = 0,000000	167,35±6,77 166,50 155,50÷179,50	172,89±3,96 173,50 166,50÷179,50	161,50±3,14 161,00 155,50÷166,50	168,50±6,25 168,50 158,50÷182,00	172,66±4,49 173,00 161,50÷182,00	162,88±2,98 162,50 158,50÷169,50
SDS СРР	-0,18±0,58 -0,25 -1,98÷1,13	-0,31±0,64 -0,26 -1,98÷1,10	-0,02±0,50 -0,00 -1,09÷1,13 ° p = 0,008348	-0,20±0,55 -0,18 -1,31÷0,72	-0,28±0,61 -0,18 -1,31÷0,72	-0,12±0,49 -0,17 -1,09÷0,66 °° p = 0,000039	-0,13±0,64 -0,25 -1,98÷1,13	-0,33±0,68 -0,55 -1,98÷1,10	0,14±0,49 0,08 -0,59÷1,13
ХВ на начало терапии (годы)	5,31±1,83 5,16 2,24÷10,16	4,98±1,65 4,80 2,00÷10,16	5,70±1,97 5,60 2,48÷9,32	5,46±2,03 5,32 2,00÷10,16	5,06±1,96 5,32 2,00÷10,16	5,88±2,08 6,10 2,48÷9,32	5,10±1,54 4,40 2,64÷8,80	4,93±1,42 4,24 2,64÷8,16	5,34±1,70 4,86 3,16÷8,80
КВ на момент начала терапии (годы)	3,19±1,98 2,62 0,48÷9,50	2,90±1,75 2,57 0,48÷9,50	3,54±2,21 2,80 1,00÷8,50	3,45±2,08 3,00 0,48÷8,50	2,97±1,99 2,80 0,48÷9,50	4,25±2,26 3,65 1,00÷8,50	2,88±1,72 2,00 1,00÷6,50	2,86±1,60 2,00 1,00÷6,50	2,92±1,91 2,00 1,00÷6,50
SDS роста на момент начала терапии	-2,99±0,66 -2,82 -4,85÷-2,11	-2,91±0,72 -2,74 -4,85÷-2,11	-3,10±0,57 -2,99 -4,27÷-2,24	-3,02±0,72 -2,82 -4,85÷-2,11	-3,03±0,85 -2,78 -4,85÷-2,11	-3,00±0,59 -2,90 -4,27÷-2,24	-2,97±0,62 -2,82 -4,21÷-2,12	-2,82±0,62 -2,63 -4,21÷-2,12	-3,18±0,56 -3,19 -4,17÷-2,24

ИФР1 на момент начала терапии (нг/мл)	95,01±52,49 82,05 19,50÷262,0 0	96,13±56,71 86,15 19,50÷262,0 0	93,66±47,60 81,00 35,00÷216,0 0	81,39±51,25 65,80 20,80÷262,000	73,72±53,97 70,40 20,80÷262,0 0	89,49±48,40 61,75 35,00÷182,0 0	105,73±51,4 7 92,50 19,50÷216,000 *p = 0,034004	111,90±54,0 8 104,00 19,50÷202,00 **p = 0,010983	97,42±47,80 81,05 44,80÷216,00
SDS ИФР1 на момент начала терапии	-0,59±1,63 -0,62 -4,35÷2,92	-0,63±1,75 -0,46 -4,35÷2,43	-0,54±1,50 -0,68 -3,17÷2,92	-1,19±1,55 -0,92 -3,99÷1,85	-1,45±1,71 -0,92 -3,99÷1,85	-0,92±1,36 -0,88 -2,86÷1,17	-0,12±1,55 -0,34 -4,34÷2,92 *p = 0,004411	-0,06±1,56 -0,34 -4,34÷2,43 **p = 0,015980	-0,20±1,58 -0,58 -3,17÷2,92
Длительность терапии (годы)	7,64±2,00 7,75 3,50÷12,00	7,47±1,79 8,50 4,00÷12,00	6,39±1,95 6,50 3,50÷10,00 ° p = 0,000002	7,28±2,17 7,00 3,50÷11,00	8,50±1,83 8,50 4,00÷11,00	6,11±1,91 5,75 3,50÷10,00	7,78±1,94 8,00 3,50÷12,00	8,52±1,79 8,50 4,00÷12,00	6,78±1,71 7,00 3,50÷9,00
Возраст начала пубертата (годы)	10,82±0,88 10,80 9,00÷13,00	11,29±0,67 11,20 10,16÷13,00	10,25±0,77 10,20 9,00÷12,00 ° p = 0,000000	11,10±0,97 10,94 9,40÷13,00	11,64±0,81 11,68 10,16÷13,00	10,56±0,81 10,52 9,40÷12,00 °° p = 0,000144	10,59±0,77 10,68 9,00÷12,80	11,01±0,38 11,00 10,40÷12,80 **p = 0,001085	9,91±0,56 10,00 9,00÷11,00
КДР (см)	161,82±7,38 161,80 145,70÷175,30	167,60±4,50 166,55 157,00÷175,30	156,02±4,14 156,30 146,70÷163,50 ° p = 0,000000	160,91±7,53 161,60 146,70÷174,00	167,12±4,25 166,50 159,00÷174,00	154,36±3,53 154,75 146,70÷161,60	163,51±6,85 163,50 149,50÷175,30	167,95±4,72 166,60 157,00÷175,30	157,51±4,16 158,10 149,50÷163,50 ***p = 0,017060
SDS КДР	-1,12±0,74 -1,23 -2,72÷0,25	-1,08±0,68 -1,23 -2,66÷0,09	-1,00±0,69 -0,95 -2,55÷0,25	-1,21±0,61 -1,23 -2,55÷-0,07	-1,14±0,64 -1,23 -2,36÷-0,11	-1,28±0,59 -1,21 -2,55÷-0,07	-0,90±0,71 -0,81 -2,66÷0,25 *p = 0,040965	-1,01±0,71 -1,22 -2,66÷0,09	-0,75±0,69 -0,66 -2,09÷0,25 ***p = 0,025320
Δ CPP – КДР (см)	6,01±1,90 5,90 2,20÷10,30	5,16±1,53 4,70 2,40÷8,50	6,21±2,09 5,75 2,20÷10,30 ° p = 0,044108	6,44±1,78 6,50 3,00÷10,30	5,77±1,59 6,00 3,00÷8,00	7,14±1,74 6,95 4,50÷10,30 °° p = 0,000429	4,99±1,69 4,70 2,20÷9,50 *p = 0,000272	4,72±1,34 4,50 2,40÷7,50 **p = 0,018456	5,37±2,05 5,25 2,20÷9,50 ***p = 0,007064
Δ SDS CPP – SDS КДР	0,94±0,34 0,92 0,10÷1,72	0,76±0,25 0,71 0,10÷1,27	1,02±0,37 0,96 0,27÷1,72 ° p = 0,001818	1,01±0,33 1,05 0,27÷1,72	0,86±0,25 0,90 0,45÷1,27	1,16±0,35 1,16 0,27÷1,72 °° p = 0,000429	0,78±0,30 0,75 0,10÷1,58 *p = 0,001265	0,69±0,23 0,67 0,10÷1,13 **p = 0,025687	0,89±0,34 0,86 0,37÷1,58 ***p = 0,017882

- [°]p - различия между мальчиками и девочками в общей группе
- ^{°°}p - различия между мальчиками и девочками в группе без ССР
- * p - различия между общими группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут
- ** p - различия между мальчиками, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут
- *** p - различия между девочками, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

Эффективность длительной непрерывной терапии гормоном роста у детей с ЗВУР и ДГР

	Дети с ЗВУР			Дети с ДГР (контроль)		
	всего N = 84	М N = 46	Ж N = 38	всего N = 163	М N = 117	Ж N = 46
СРР (см)	167,83±6,34 168,00 155,50÷180,00	172,76±4,24 173,00 161,50÷182,00	162,00±3,09 162,00 155,50÷169,00 ⁰ p = 0,000000	169,76±8,01 172,00 148,00÷189,00	172,94±5,61 173,50 162,50÷189,00	160,50±6,68 161,25 148,00÷175,00 ⁰⁰ p = 0,000000
SDS СРР	-0,18±0,58 -0,25 -1,98÷1,13	-0,31±0,64 -0,26 -1,98÷1,10	-0,02±0,50 -0,00 -1,09÷1,13 ⁰ p = 0,012628	-0,28±0,88 -0,17 -2,34÷2,15	-0,26±0,84 -0,18 -1,83÷2,15	-0,35±0,99 -0,13 -2,34÷1,58 ^{xxx} p=0,042281
ХВ на момент начала терапии (годы)	5,31±1,83 5,16 2,24÷10,16	4,98±1,65 4,80 2,00÷10,16	5,70±1,97 5,60 2,48÷9,32	5,82±1,66 6,00 1,16÷10,00 ^x p = 0,037557	5,45±1,78 5,80 1,40÷8,00	5,94±1,60 6,16 1,16÷10,00
КВ на момент начала терапии (годы)	3,19±1,98 2,62 0,48÷9,50	2,90±1,75 2,57 0,48÷9,50	3,54±2,21 2,80 1,00÷8,50	2,80±1,44 3,00 0,24÷7,50	2,78±1,29 2,74 0,24÷7,00	2,83±1,82 3,00 0,48÷7,50
SDS роста на момент начала терапии	-2,99±0,66 -2,82 -4,85÷-2,11	-2,91±0,72 -2,74 -4,85÷-2,11	-3,10±0,57 -2,99 -4,27÷-2,24	-3,89±1,09 -3,80 -7,48÷-2,10 ^x p = 0,000000	-3,68±0,88 -3,60 -6,20÷-2,12 ^{xx} p = 0,000000	-4,53±1,40 -4,10 -7,48÷-2,10 ⁰⁰ p = 0,000005
Длительность терапии (годы)	7,64±2,00 7,75 3,50÷12,00	7,47±1,79 8,50 4,00÷12,00	6,39±1,95 6,50 3,50÷10,00 ⁰ p = 0,000002	11,70±1,52 11,60 8,00÷16,00 ^x p = 0,000000	11,74±1,44 11,68 8,00÷16,00 ^{xx} p = 0,000000	11,59±1,74 11,00 9,00÷15,64 ^{xxx} p = 0,000000
КДР (см)	161,82±7,38 161,80 145,70÷175,30	167,60±4,50 166,55 157,00÷175,30	156,02±4,14 156,30 146,70÷163,50	167,79±8,34 169,60 150,50÷183,00	171,39±5,38 171,00 161,20÷183,00	158,21±6,05 158,60 150,50÷169,00

			⁰ p = 0,000002	*p = 0,000001	**p = 0,000030	⁰⁰ p = 0,000000
SDS КДР	-1,12±0,74 -1,23 -2,72÷0,25	-1,08±0,68 -1,23 -2,66÷0,09	-1,00±0,69 -0,95 -2,55÷0,25	-0,57±0,88 -0,65 -2,59÷1,25 ^x p = 0,000028	-0,50±0,81 -0,56 -2,03÷1,25 ^{xx} p = 0,000000	-0,63±1,01 -0,57 -1,92÷1,16
Δ CPP – КДР (см)	6,01±1,90 5,90 2,20÷10,30	5,16±1,53 4,70 2,40÷8,50	6,21±2,09 5,75 2,20÷10,30 ⁰ p = 0,009490	2,16±2,68 2,50 -4,00÷7,00 ^x p = 0,000000	1,81±2,79 2,00 -4,00÷7,10 ^{xx} p = 0,000000	2,38±2,19 2,75 -3,00÷6,80 ^{xxx} p = 0,000000
Δ SDS _{CPP} – SDS _{КДР}	0,94±0,34 0,92 0,10÷1,72	0,76±0,25 0,71 0,10÷1,27	1,02±0,37 0,96 0,27÷1,72 ⁰ p = 0,000259	0,32±0,44 0,38 -1,11÷1,13 ^x p = 0,000000	0,27±0,42 0,30 -0,61÷1,05 ^{xx} p = 0,000000	0,30±0,46 0,42 -1,11÷1,13 ^{xxx} p = 0,000000

⁰p -

достоверность различий между мальчиками и девочками с ЗВУР

⁰⁰p - достоверность различий между мальчиками и девочками с ДГР

^xp - достоверность различий между детьми с ЗВУР и ДГР (общие группы)

^{xx}p - достоверность различий между мальчиками с ЗВУР и ДГР

^{xxx}p - достоверность различий между девочками с ЗВУР и ДГР

Половое развитие у низкорослых детей с ЗВУР на фоне терапии гормоном роста

	женщины								мужчины							
	без ССР				с ССР				без ССР				с ССР			
	на терапии ГР			без терапии (контроль)	на терапии ГР			без терапии (контроль)	на терапии ГР			без терапии (контроль)	на терапии ГР			без терапии (контроль)
	всего N = 20	0,033 N = 10	0,060 N = 10	N = 23	всего N = 18	0,033 N = 10	0,060 N = 8	N = 26	всего N = 25	0,033 N = 8	0,060 N = 17	N = 31	всего N = 21	0,033 N = 11	0,060 N = 10	N = 33
ХВ начала пубертата (годы)	10,33±0,67 10,24 9,32÷11,64	10,64±0,69 10,76 9,64÷11,64	10,02±0,50 10,16 9,32÷11,00 [*] p = 0,033129	11,59±0,83 11,48 10,00÷12,80 ⁰ p = 0,000003 ⁰⁰ p = 0,003443 ⁰⁰⁰ p = 0,033129	10,16±0,88 9,90 9,00÷12,00	10,48±0,95 9,64 10,36 9,40÷12,00	9,77±0,64 9,64 9,00÷11,00	10,67±1,70 11,16 7,24÷13,00 ^{xxxx} p = 0,023461	11,48±0,74 11,36 10,48÷13,00	12,09±0,73 12,00 10,80÷13,00	11,17±0,56 11,08 10,48÷12,80 [*] p = 0,002426	12,02±0,67 12,16 10,48÷13,24 ⁰ p = 0,005900 ⁰⁰⁰ p = 0,000069	11,13±0,63 10,94 10,16÷12,40	11,35±0,74 11,48 10,16÷12,40 ^{vv} p = 0,041160	10,86±0,35 10,84 10,40÷11,40	11,28±0,70 11,48 9,24÷12,32 ^{vvvv} p = 0,000053
ХВ менархе (годы)	12,50±0,70 12,40 11,40÷13,56	12,84±0,66 13,08 11,56÷13,56	12,15±0,58 12,28 11,40÷13,32 [*] p = 0,022750	13,91±0,72 13,88 12,48÷14,88 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000385 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	12,19±0,89 12,12 10,64÷13,88	12,48±0,92 11,82 12,40 11,48÷13,88	11,83±0,74 11,82 10,64÷13,08	12,77±1,54 13,24 9,72÷14,80 ^{xxxx} p = 0,002243								
Δ (ХВ начала пубертата – ХВ менархе), годы	2,22±0,20 2,24 1,84÷2,52	2,20±0,27 2,20 1,84÷2,52	2,25±0,11 2,24 2,08÷2,40	2,30±0,22 2,32 1,84÷2,68	2,08±0,17 2,08 1,76÷2,32 [*] p = 0,028632	2,00±0,18 2,00 1,76÷2,32	1,18±0,10 1,20 2,08÷2,32	2,10±0,21 2,04 1,80÷2,64 ^{xxxx} p = 0,001559								

^{*}p - достоверность различий между общими женскими группами SGA без и с ССР

^{xx}p - достоверность различий между женскими группами SGA без и с ССР, получавшими ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

^{xxx}p - достоверность различий между женскими группами SGA без и с ССР, получавшими ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{xxxx}p - достоверность различий между женскими контрольными группами с SGA без и с ССР

^vp - достоверность различий между общими мужскими группами SGA без и с ССР

^{vv}p - достоверность различий между мужскими группами SGA без и с ССР, получавшими ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

^{vvv}p - достоверность различий между мужскими группами SGA без и с ССР, получавшими ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{vvvv}p - достоверность различий между мужскими контрольными группами с SGA без и с ССР

^{*}p - достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Динамика концентраций ТТГ, свТ4 и кортизола у детей получавших и не получавших терапию гормоном роста

Визиты (длительность лечения)	показатели											
	ТТГ (N 0.25-3.50, мЕд/л)				свободный Т4 (N 9.0-20.0, пмоль/л)				Кортизол (N 123-626, нмоль/л)			
	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:
	Общая группа	0,033	0,060		Общая группа	0,033	0,060		Общая группа	0,033	0,060	
N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	
0 (исходн.)	2,27±0,90 2,30 0,30÷4,80	2,05±0,77 2,24 0,40÷3,20	2,48±0,98 2,41 0,30÷4,80 <i>*p = 0,040579</i>	2,08±1,33 1,67 0,80÷7,10	14,90±2,46 14,80 10,60÷21,10	14,55±2,34 13,90 10,80÷19,10	15,24±2,55 15,20 10,60÷21,10	14,91±2,41 14,80 9,40÷18,50	320,88±130,65 298,50 63,10÷757,80	320,68±113,24 293,50 63,10÷540,00	321,06±146,79 309,50 83,20÷757,80	334,57±95,81 338,20 138,10÷542,40
3 месяца	2,03±0,93 2,07 0,38÷5,33	1,87±0,82 1,99 0,38÷3,72	2,17±1,01 2,08 0,65÷5,33	1,74±0,63 1,70 0,27÷2,80 <i>^^^p = 0,027845</i> <i>°p = 0,019995</i> <i>°°°p = 0,004254</i>	14,79±2,04 14,85 11,30÷19,10	14,21±1,78 13,90 11,80÷18,50	15,33±2,13 15,75 11,30÷19,10 <i>*p = 0,017159</i>	14,75±1,87 14,60 10,50÷18,70	224,00±116,96 277,30 93,80÷588,90	290,93±127,15 264,50 124,60÷588,90	296,91±108,30 277,30 93,80÷557,30	321,13±87,57 332,50 148,90÷477,60
6 месяцев	2,07±0,77 2,03 0,67÷4,40	1,92±0,62 2,06 0,70÷2,70	2,21±0,89 2,00 0,67÷4,40	1,91±0,69 1,90 0,62÷3,20 <i>°°°p = 0,017222</i>	14,76±1,80 14,65 9,90÷20,40	14,50±1,08 14,50 12,30÷17,60	15,02±2,26 14,95 9,90÷20,40	14,24±1,40 14,25 11,80÷16,70 <i>°p = 0,039730</i> <i>°°°p = 0,020651</i>	342,74±168,76 311,00 110,60÷1050,8 0	384,13±203,71 329,00 136,40÷1050,8 0	303,53±117,01 293,00 110,60÷574,00 <i>*p = 0,039166</i>	332,58±112,53 316,40 169,80÷598,90
1 год	2,10±0,95 2,03 0,45÷4,30	1,91±0,91 1,89 0,45÷3,11	2,26±0,97 2,10 0,73÷4,30	1,74±0,64 1,74 0,45÷2,75 <i>^^^p = 0,029312</i> <i>°p = 0,005349</i> <i>°°°p = 0,00474</i>	14,38±2,03 14,17 10,00÷19,20	14,11±1,91 13,80 10,80÷18,50	14,63±2,13 14,80 10,00÷19,20	14,49±1,61 14,10 11,09÷17,70	309,59±116,22 310,60 101,20÷722,20	333,27±96,99 338,60 101,20÷472,40	287,14±129,18 271,60 106,80÷722,20	315,03±134,58 282,60 188,60÷783,50
1,5 года	2,06±1,86 1,70 0,53÷15,36 <i>^p = 0,000125</i>	1,60±0,55 1,54 0,90÷2,87 <i>^^p = 0,005233</i>	2,49±2,47 2,14 0,53÷15,36 <i>^^^p = 0,014961</i> <i>*p = 0,037711</i>	1,70±0,67 1,55 0,44÷3,11 <i>^^^p = 0,015440</i> <i>°°°p = 0,005866</i>	14,55±1,78 14,30 11,37÷19,10	13,98±1,08 14,20 11,70÷15,80	15,09±2,15 15,10 11,37÷19,10 <i>*p = 0,006595</i>	14,27±2,28 14,45 10,10÷18,50	290,72±114,15 263,50 90,60÷558,30	303,42±118,84 275,60 90,60÷558,30	278,69±109,74 253,50 103,30÷499,80	292,61±99,16 269,90 90,20÷549,10 <i>^^^p = 0,004827</i>
2 года	2,09±1,48 1,88 0,26÷8,76 <i>^p = 0,000125</i>	2,18±1,74 1,92 0,68÷8,76	1,99±1,20 1,80 0,26÷7,09 <i>^^p = 0,000658</i>	1,84±0,55 1,90 0,88÷3,16	14,82±2,04 14,70 10,10÷19,00	14,80±2,05 14,60 11,20÷19,10	14,83±2,08 15,00 10,10÷19,00	14,39±1,37 14,05 12,08÷17,20	308,36±121,46 316,50 79,60÷912,10	321,43±97,17 323,30 139,50÷512,60	295,99±140,89 303,50 79,60÷912,10	299,56±96,24 381,00 175,60÷578,30 <i>^^^p = 0,016619</i>
2,5 года	1,80±0,88 1,76 0,34÷5,39 <i>^p = 0,001389</i>	1,53±0,67 1,38 0,34÷2,45 <i>^^p = 0,002652</i>	2,05±0,97 1,94 0,48÷5,39 <i>*p = 0,008266</i>	1,79±0,69 1,74 0,37÷3,14	14,95±1,74 14,90 10,30÷18,70	14,88±1,35 14,80 12,90÷17,70	15,01±2,06 15,30 11,30÷18,70	14,47±1,62 14,80 11,30÷17,14	291,47±96,83 281,80 80,80÷557,00	322,59±67,01 324,20 226,40÷512,20	261,98±111,42 258,10 80,80÷557,00 <i>*p = 0,006267</i>	329,28±121,03 318,50 147,10÷703,20 <i>°p = 0,031725</i> <i>°°°p = 0,004011</i>
3 года	2,27±3,18 1,90 0,45÷28,50	1,91±0,54 1,91 0,65÷2,85	2,61±4,40 1,90 0,45÷28,50	2,12±0,53 1,65 1,13÷8,74	15,09±1,91 14,85 10,50÷20,00	15,03±1,94 15,50 10,50÷18,50	15,15±1,89 14,69 12,30÷20,00	14,66±1,83 14,10 11,40÷17,70	292,21±81,18 285,00 139,00÷462,10	301,37±83,72 291,40 142,60÷462,10	283,54±78,82 269,05 139,00÷437,40	315,23±103,91 307,80 156,40÷616,30

3,5 года	1,74±0,70 1,70 0,32÷3,94 [^] p = 0,000103	1,62±0,55 1,66 0,49÷2,67 ^{^^} p = 0,007377	1,86±0,80 1,74 0,32÷3,94 ^{^^^} p = 0,003503	1,80±0,66 1,72 0,68÷3,02	14,96±2,00 14,70 10,10÷20,80	14,91±2,13 14,70 11,10÷19,30	15,00±1,99 14,70 11,80÷20,80	14,27±1,99 14,50 10,20÷18,50	310,44±115,20 274,55 127,50÷734,70	317,19±113,03 363,30 157,30÷502,50	304,05±118,38 283,55 127,50÷734,70	282,35±70,74 284,70 169,80÷437,60 ^{^^^} p = 0,000060 ⁰⁰ p = 0,040496
4 года	1,81±0,76 1,74 0,62÷4,30 [^] p = 0,000917	1,55±0,49 1,56 0,62÷2,56 ^{^^} p = 0,001344	2,06±0,88 2,00 0,79÷4,30 [*] p = 0,002974	1,83±0,67 1,69 0,59÷3,31 ⁰⁰ p = 0,023020	14,86±2,07 14,75 10,20÷19,10	14,82±2,08 14,65 11,20÷19,10	14,90±2,08 15,00 10,20÷19,10	14,62±1,72 14,55 11,16÷18,60	295,38±107,88 291,50 94,50÷549,30	300,99±111,58 314,50 94,50÷533,20	290,05±105,49 286,50 117,90÷549,30	312,55±88,44 289,50 142,70÷504,20
4,5 года	1,72±0,67 1,62 0,37÷3,69 [^] p = 0,000047	1,58±0,55 1,55 0,52÷2,67 ^{^^} p = 0,003449	1,86±0,74 1,80 0,37÷3,69 ^{^^^} p = 0,003055	1,67±0,78 1,42 0,61÷4,17 ^{^^^} p = 0,013127	14,72±1,89 14,75 9,70÷18,60	14,66±1,69 14,75 10,10÷17,70	14,88±2,10 14,75 9,70÷18,60	14,17±2,25 14,40 9,87÷18,20 ^{^^^} p = 0,036905	303,11±100,05 292,50 142,60÷586,00	328,88±106,87 328,50 149,70÷524,90	278,72±87,69 270,20 142,60÷586,00	315,32±86,96 311,40 182,50÷529,40 ⁰⁰⁰ p = 0,042148
5 лет	1,70±0,61 1,80 0,69÷3,21 [^] p = 0,000015	1,61±0,50 1,80 0,87÷2,50 ^{^^} p = 0,004984	1,79±0,70 1,77 0,69÷3,21 ^{^^^} p = 0,000717	1,88±0,65 1,74 0,89÷3,27 ⁰⁰ p = 0,025193	14,68±1,71 14,60 10,00÷19,20	14,58±1,49 14,60 12,40÷19,20	14,78±1,90 14,65 10,00÷18,40	14,43±1,65 14,50 11,05÷18,70	305,55±124,01 264,95 140,50÷723,70	317,38±149,33 264,40 156,40÷723,70	294,34±94,78 286,00 140,50÷517,60	324,09±114,31 270,90 164,40÷551,70
5,5 лет	1,55±0,51 1,40 0,59÷2,90 [^] p = 0,000000	1,42±0,42 1,38 0,78÷2,36 ^{^^} p = 0,000052	1,66±0,57 1,51 0,59÷2,90 ^{^^^} p = 0,000030 [*] p = 0,044643	1,73±0,62 1,71 0,44÷2,70 ^{^^^} p = 0,023753 ⁰ p = 0,046088 ⁰⁰ p = 0,007829	15,10±1,69 15,10 11,30÷19,10	15,25±1,58 15,10 11,80÷18,40	14,95±1,79 14,75 11,30÷19,10	14,30±1,56 14,40 10,30÷17,20 ⁰ p = 0,002214 ⁰⁰ p = 0,002775 ⁰⁰⁰ p = 0,042148	303,91±93,72 291,20 137,00÷582,30	319,86±98,73 303,00 188,90÷551,80	288,80±87,33 291,20 137,00÷582,30	303,07±113,80 268,00 148,50÷578,30 ^{^^^} p = 0,048555
6 лет	1,80±1,73 1,59 0,30÷15,47 [^] p = 0,000017	1,44±0,62 1,48 0,39÷2,43 ^{^^} p = 0,000375	2,15±2,30 1,90 0,30÷15,47 ^{^^^} p = 0,000191	1,86±0,69 1,89 0,36÷3,02 ⁰⁰ p = 0,002182	14,86±1,90 14,60 10,20÷19,60	15,03±1,81 14,80 11,40÷18,50	14,71±1,99 14,60 10,20÷19,60	14,87±1,65 15,65 11,60÷18,20	299,98±104,46 288,50 111,00÷561,30	303,01±106,72 314,80 137,60÷548,50	297,11±103,63 272,50 111,00÷561,30	280,90±101,53 253,60 100,20÷472,80 ^{^^^} p = 0,000405
6,5 лет	1,68±0,85 1,59 0,30÷6,32 [^] p = 0,000072	1,47±0,64 1,29 0,47÷2,57 ^{^^} p = 0,000793	1,89±0,98 1,75 0,30÷6,32 ^{^^^} p = 0,009893 [*] p = 0,033471	1,74±0,61 1,72 0,39÷2,61 ^{^^^} p = 0,027027 ⁰⁰ p = 0,029754	15,22±1,89 15,20 11,40÷19,70	15,24±1,79 15,15 11,40÷18,40	15,20±2,00 15,35 11,50÷19,70	14,53±1,75 14,60 11,15÷18,80	306,21±100,13 268,30 178,20÷663,40	281,38±87,81 249,10 178,20÷663,40	329,73±106,39 312,50 184,20÷606,40 [*] p = 0,036970	293,64±97,06 289,70 142,50÷549,60 ^{^^^} p = 0,005438
7 лет	1,65±0,58 1,64 0,42÷2,88 [^] p = 0,000002	1,49±0,55 1,54 0,54÷2,63 ^{^^} p = 0,000586	1,81±0,56 1,89 0,42÷2,88 ^{^^^} p = 0,000447 [*] p = 0,016120	1,59±0,50 1,50 0,68÷2,42 ^{^^^} p = 0,001386 ⁰⁰⁰ p = 0,036855	15,02±2,01 14,80 11,50÷18,90	14,89±2,11 14,75 11,50÷18,90	15,14±1,93 14,85 11,70÷18,70	14,68±1,75 14,55 11,10÷18,55	341,74±101,49 326,10 176,90÷664,90	328,96±79,01 326,10 176,90÷548,50	353,84±118,77 337,50 214,50÷664,90	336,74±95,23 335,50 178,10÷523,10

^{*}p - достоверность

различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, общая группа, получавшая ГР

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, контрольная группа

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Динамика уровней ИФР1, SDS ИФР1 и пролактина у детей получавших и не получавших терапию гормоном роста

Визиты (длительность лечения)	показатели											
	ИФР-1 (нг/мл)				SDS ИФР-1				Пролактин (N 90-540, мЕд/мл)			
	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:
	Общая группа	0,033	0,060		Общая группа	0,033	0,060		Общая группа	0,033	0,060	
N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	N = 67: 32 без ССР (17М + 15Д) 35 ССР (16М +19Д) 0,033	N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	N = 67: 32 без ССР (17М + 15Д) 35 ССР (16М +19Д)	N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	N = 67: 32 без ССР (17М + 15Д) 35 ССР (16М +19Д)	
0 (исходн.)	89,12±38,45 83,00 19,50÷182,00	81,91±34,65 69,50 40,20÷161,00	95,30±40,90 88,00 19,50÷182,00	89,91±51,34 93,00 20,80÷202,00	-0,55±1,34 -0,34 -4,35±1,84	-0,76±1,23 -0,73 -3,19±0,79	-0,37±1,41 -0,24 -4,35±1,84	-0,99±1,74 -1,19 -3,99±2,07	258,67±91,75 249,20 97,20÷540,80	260,86±66,61 255,50 126,10÷421,00	256,54±111,86 235,40 97,20÷540,80	270,23±83,98 260,30 149,10÷512,20
3 месяца	176,55±42,05 176,00 90,80÷301,10 ^p = 0,000000	156,52±36,93 148,50 90,80÷222,20 ^^p = 0,000000	193,73±38,83 185,00 124,80÷301,10 ^^^p = 0,000000	91,93±50,36 88,00 33,00÷216,00 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000	1,75±0,70 1,89 -0,66±3,67 ^p = 0,000000	1,37±0,69 1,54 -0,66±2,20 ^^p = 0,000000	2,07±0,53 2,10 0,87±3,67 ^^^p = 0,000000 *p = 0,000027	-0,80±1,72 -0,84 -4,86±2,25 ^p = 0,000000 ^p = 0,000126 ^p = 0,000000	287,51±84,45 276,30 128,50÷629,30	287,64±49,45 278,50 196,2÷389,90	287,38±109,02 276,30 128,50÷629,30	301,49±105,46 274,50 156,40÷652,60 ^^^p = 0,030954
6 месяцев	182,76±40,25 176,40 90,90÷267,40 ^p = 0,000000	172,82±32,06 163,50 133,40÷247,10 ^^p = 0,000000	191,28±44,84 202,00 90,90÷267,40 ^^^p = 0,000000	101,54±49,55 91,60 46,00÷200,00 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000	1,84±0,66 1,89 -0,22±3,43 ^p = 0,000000	1,69±0,52 1,72 0,49±2,42 ^^p = 0,000000	1,96±0,75 2,10 -0,22±3,43 ^^^p = 0,000000 *p = 0,006170	-0,48±1,31 -0,92 -2,23±2,07 ^^^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000001 ^p = 0,000002	291,59±90,64 296,20 97,80÷574,20	306,11±81,28 315,00 133,40÷487,80	277,46±97,93 272,20 97,80÷574,20	291,06±77,28 318,40 159,70÷428,90
1 год	185,91±29,54 188,20 135,50÷252,50 ^p = 0,000000	176,20±27,10 174,80 135,50÷230,30 ^^p = 0,000000	194,23±29,35 169,00 144,00÷252,50 ^^^p = 0,000000 *p = 0,012985	112,47±42,51 115,50 61,00÷196,00 ^^^p = 0,006028 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000	1,82±0,35 1,79 0,91±2,78 ^p = 0,000000	1,65±0,32 1,74 0,91±2,13 ^^p = 0,000000	1,95±0,31 1,90 1,23±2,78 ^^^p = 0,000000 *p = 0,017622	-0,09±0,94 -0,14 -1,34±1,77 ^^^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000027 ^p = 0,000000	283,22±81,18 309,60 90,20÷477,00	278,78±77,02 309,60 113,20÷415,40	287,55±85,86 303,00 90,20÷477,00	307,15±83,21 295,60 207,60÷511,50 ^^^p = 0,003849
1,5 года	193,38±30,193 183,50 151,40÷270,20 ^p = 0,000000	177,87±19,83 177,10 151,40÷224,20 ^^p = 0,000000	206,69±31,40 212,70 156,00÷270,20 ^^^p = 0,000000 *p = 0,000053	120,03±32,75 129,00 63,50÷182,40 ^^^p = 0,000077 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000	1,82±0,45 1,78 0,51±2,74 ^p = 0,000000	1,58±0,41 1,61 0,51±2,30 ^^p = 0,000005	2,03±0,38 2,00 1,52±2,74 ^^^p = 0,000000 *p = 0,000523	0,12±0,69 0,15 -1,33±1,33 ^^^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000001 ^p = 0,000000	313,29±105,01 299,80 128,50÷592,70 ^p = 0,001044	309,47±107,13 300,10 128,50÷524,30 ^^p = 0,023723	317,00±104,24 284,00 174,00÷592,70 ^^^p = 0,018736	318,52±135,04 285,20 174,60÷827,10 ^^^p = 0,004916
2 года	214,06±36,45 216,60 121,10÷343,00 ^p = 0,000000	196,82±28,73 200,50 131,60÷243,20 ^^p = 0,000000	228,83±36,20 227,00 121,10÷343,00 ^^^p = 0,000000 *p = 0,000235	121,10±26,80 125,30 74,60÷188,30 ^^^p = 0,000019 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000	1,91±0,55 1,86 0,92±3,06 ^p = 0,000000	1,62±0,53 1,54 0,92±2,55 ^^p = 0,000000	2,16±0,45 2,13 1,33±3,06 ^^^p = 0,000000 *p = 0,001911	0,03±0,53 0,06 -0,91±1,40 ^^^p = 0,000001 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000 ^p = 0,000000	289,94±86,79 283,50 103,60÷517,10 ^p = 0,036084	294,67±69,69 287,30 183,50÷422,60 ^^p = 0,038987	285,35±101,48 283,50 103,60÷517,10	313,55±94,23 318,80 164,50÷512,30 ^^^p = 0,001532
2,5 года	221,31±40,34	207,10±37,39	233,49±39,24	124,29±20,48	1,80±0,45	1,56±0,35	1,99±0,43	0,01±0,34	294,36±96,94	296,86±108,08	291,92±86,19	302,57±86,57

	218,70 144,50÷335,50 ^p = 0,000000	209,50 144,50÷266,20 ^^p = 0,000000	228,00 183,00÷335,50 ^^^p = 0,000000 *p = 0,007519	130,30 86,00÷149,00 ^^^^p = 0,000001 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,79 0,84÷3,11 ^p = 0,000000	1,55 0,84÷2,28 ^^p = 0,000000	1,95 1,01÷3,11 ^^^p = 0,000000 *p = 0,000523	0,02 -0,49÷0,83 ^^^^p = 0,000748 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	288,00 116,40÷516,20 ^p = 0,023819	318,50 116,40÷516,20	285,10 123,60÷489,00	297,50 146,40÷471,20 ^^^^p = 0,012794
3 года	243,70±64,66 233,60 143,40÷583,20 ^p = 0,000000	228,93±49,31 221,00 143,40÷360,10 ^^p = 0,000000	256,37±73,75 246,20 177,00÷583,20 ^^^p = 0,000000	134,84±24,79 136,00 88,00÷168,00 ^^^^p = 0,000000 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,87±0,49 1,88 0,75÷2,95 ^p = 0,000000	1,68±0,49 1,76 0,75÷2,41 ^^p = 0,000000	2,04±0,44 1,95 1,28÷2,95 ^^^p = 0,000000	0,14±0,39 0,10 -0,56÷0,91 ^^^^p = 0,007502 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	302,32±91,37 291,80 154,30÷678,80 ^p = 0,004586	303,58±102,92 293,50 191,60÷678,80 ^^p = 0,040165	301,08±79,96 287,00 154,30÷528,40	322,63±83,56 313,30 171,40÷500,60 ^^^^p = 0,000052
3,5 года	262,69±76,20 234,60 161,30÷566,00 ^p = 0,000000	252,72±70,93 220,50 161,30÷413,30 ^^p = 0,000000	271,23±80,48 240,00 181,00÷566,00 ^^^p = 0,000000	144,15±22,14 145,00 102,00÷182,00 ^^^^p = 0,000000 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,87±0,43 1,84 0,52÷2,88 ^p = 0,000000	1,70±0,34 1,78 0,97÷2,22 ^^p = 0,000000	2,01±0,45 2,00 0,52÷2,88 ^^^p = 0,000000	0,23±0,38 0,13 -0,61÷0,94 ^^^^p = 0,000017 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	315,14±76,46 326,90 146,50÷489,70 ^p = 0,000087	312,78±70,43 331,30 209,30÷438,50 ^^p = 0,001984	317,43±82,82 299,20 146,50÷489,70 ^^^p = 0,009595	327,89±100,53 336,10 136,70÷476,60 ^^^^p = 0,000056
4 года	278,63±81,05 247,70 184,00÷554,10 ^p = 0,000000	270,39±76,15 241,65 184,00÷452,00 ^^p = 0,000000	285,69±85,48 252,00 186,00÷554,10 ^^^p = 0,000000	152,19±28,11 155,00 98,70÷216,20 ^^^^p = 0,000000 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,91±0,42 1,89 1,10÷3,06 ^p = 0,000000	1,75±0,39 1,78 1,10÷2,67 ^^p = 0,000000	2,04±0,40 1,96 1,32÷3,06 ^^^p = 0,000000 *p = 0,044610	0,29±0,50 0,24 -0,56÷1,58 ^^^^p = 0,000006 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	297,36±80,46 288,40 130,90÷524,30 ^p = 0,007579	280,33±68,18 268,50 156,40÷426,20	313,92±88,64 299,00 130,90÷524,30 ^^^p = 0,016915	313,84±137,02 283,50 126,20÷827,10 ^^^^p = 0,011769
4,5 года	307,64±103,57 265,00 188,40÷546,30 ^p = 0,000000	305,53±110,88 260,50 188,40÷546,30 ^^p = 0,000000	309,45±98,483 265,00 216,10÷539,00 ^^^p = 0,000000	158,46±34,29 152,00 112,30÷246,00 ^^^^p = 0,000000 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,98±0,35 1,91 0,92÷3,16 ^p = 0,000000	1,85±0,29 1,88 0,92÷2,34 ^^p = 0,000000	2,09±0,37 1,99 1,60÷3,16 ^^^p = 0,000000 *p = 0,006170	-0,01±0,37 -0,03 -0,54÷0,37 ^^^^p = 0,001697 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	304,85±108,48 275,00 113,60÷667,90 ^p = 0,006216	308,17±117,19 270,50 182,70÷667,90 ^^p = 0,038830	301,62±100,80 281,20 113,60÷573,00	326,06±82,91 312,40 206,50÷476,40 ^^^^p = 0,000016
5 лет	338,99±109,80 301,00 185,20÷569,70 ^p = 0,000000	332,85±117,91 268,00 185,20÷532,00 ^^p = 0,000000	344,25±103,79 313,00 219,00÷569,70 ^^^p = 0,000000	174,37±43,04 176,00 111,90÷269,00 ^^^^p = 0,000000 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,99±0,44 1,94 0,71÷3,30 ^p = 0,000000	1,84±0,34 1,81 1,35÷2,33 ^^p = 0,000000	2,12±0,49 2,09 0,71÷3,30 ^^^p = 0,000000 *p = 0,017622	0,05±0,41 0,11 -0,07÷0,95 ^^^^p = 0,000748 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	302,41±72,66 309,30 164,50÷511,00 ^p = 0,001728	296,81±63,56 306,40 177,40÷433,70 ^^p = 0,022004	307,86±81,05 317,00 164,50÷511,00 ^^^p = 0,026842	325,84±82,73 327,60 186,70÷522,10 ^^^^p = 0,000017
5,5 лет	364,06±118,33 327,60 194,50÷575,10 ^p = 0,000000	348,73±122,98 323,00 194,50÷546,00 ^^p = 0,000000	377,20±114,33 333,00 246,00÷575,01 ^^^p = 0,000000	208,90±65,87 191,00 107,00÷363,00 ^^^^p = 0,000000 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,86±0,43 1,83 0,92÷2,83 ^p = 0,000000	1,61±0,36 1,60 0,92÷2,36 ^^p = 0,000000	2,07±0,36 2,02 1,34÷2,83 ^^^p = 0,000000 *p = 0,000523	0,14±0,47 0,12 -0,76÷1,17 ^^^^p = 0,000748 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	306,60±81,57 296,30 138,00÷532,80 ^p = 0,001082	321,92±85,60 311,00 185,90÷532,80 ^^p = 0,001198	291,70±75,64 287,50 138,00÷492,20	296,65±86,99 269,20 178,50÷479,00 ^^^^p = 0,041879
6 лет	400,94±128,57 364,00 216,40÷632,30 ^p = 0,000000	379,68±135,20 327,00 216,40÷622,00 ^^p = 0,000000	418,44±122,06 389,50 233,00÷632,30 ^^^p = 0,000000	250,92±78,42 269,00 120,00÷349,00 ^^^^p = 0,000000 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000000 000p = 0,000000	1,92±0,52 1,97 0,63÷2,78 ^p = 0,000000	1,63±0,56 1,64 0,63÷2,68 ^^p = 0,000000	2,16±0,33 2,12 1,44÷2,78 ^^^p = 0,000000	0,16±0,58 0,33 -1,22÷0,93 ^^^^p = 0,000748 p = 0,000000 0p = 0,000000 00p = 0,000002 000p = 0,000000	302,70±96,48 295,50 119,60÷726,40 ^p = 0,005393	289,28±86,19 290,80 119,60÷476,50	315,76±105,06 307,00 155,0÷726,40 ^^^p = 0,021672	317,97±101,50 323,50 155,20÷629,80 ^^^^p = 0,000837
6,5 лет	421,53±119,95 455,00 215,50÷614,30	402,46±122,66 410,00 215,50÷614,30	437,72±117,03 476,00 240,00÷604,00	261,25±63,12 249,00 129,00÷361,00	1,82±0,46 1,76 0,91÷2,56	1,56±0,34 1,48 1,02÷2,10	2,04±0,44 2,10 0,91÷2,56	0,19±0,59 0,25 -1,33÷0,59	333,51±81,85 316,30 194,20÷517,00	328,69±77,46 316,30 220,60÷517,40	338,19±86,72 301,00 194,20÷547,00	309,38±78,60 306,70 141,40÷542,50

	[^] p = 0,000000	^{^^} p = 0,000000	^{^^^} p = 0,000000	^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000000 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	[^] p = 0,000000	^{^^} p = 0,000000	^{^^^} p = 0,000000 [*] p = 0,030984	^{^^^} p = 0,000314 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000002 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	[^] p = 0,000001	^{^^} p = 0,000164	^{^^^} p = 0,000780	^{^^^} p = 0,001673
7 лет	426,59±111,33 422,00 227,60÷663,00 [^] p = 0,000000	395,15±104,67 378,00 266,00÷620,00 ^{^^} p = 0,000000	451,36±111,67 481,00 227,60÷663,00 ^{^^^} p = 0,000000	269,57±70,52 268,00 139,00÷374,00 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000000 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	1,80±0,45 1,79 0,68÷2,78 [^] p = 0,000000	1,59±0,45 1,60 1,43÷2,78 ^{^^} p = 0,000003	1,96±0,38 1,80 1,43÷2,78 ^{^^^} p = 0,000000	-0,08±0,76 0,10 -1,69÷1,06 ^{^^^} p = 0,048131 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000003 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	308,12±67,10 295,40 176,50÷526,10 [^] p = 0,000188	310,64±60,73 318,10 176,50÷455,40 ^{^^} p = 0,001461	306,54±74,35 286,00 176,50÷526,10 ^{^^^} p = 0,026565	322,34±100,02 286,30 189,10÷613,30 ^{^^^} p = 0,000247

^{*}p - достоверность различий между группами,

получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, общая группа, получавшая ГР

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, контрольная группа

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Динамика концентраций глюкозы натощак, иммунореактивного инсулина натощак и HbA1c у детей получавших и не получавших терапию гормоном роста

Визиты (длительность лечения)	показатели											
	глюкоза натощак, ммоль/л (N: 3,3-6,4)				инсулин натощак, мкМЕ/мл (N: 2,3-26,4)				HbA1c, % (N < 6,0)			
	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:
	Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	
0 (исходн.)	4,35±0,64 4,45 2,40÷5,70	4,42±0,66 4,45 3,40÷5,70	4,29±0,63 4,45 2,40÷5,40	4,37±0,57 4,40 3,60÷5,80	3,40±2,46 2,95 0,50÷16,20	3,26±1,36 3,25 1,10÷5,30	3,51±3,07 2,75 0,50÷16,20	3,36±0,71 3,50 2,10÷5,00	5,25±0,30 5,20 4,50÷5,90	5,26±0,31 5,15 4,90÷5,90	5,25±0,32 5,30 4,50÷5,90	5,16±0,35 5,15 4,60÷5,90
3 месяца	4,64±0,58 4,70 2,80÷5,70 [^] p = 0,003203	4,58±0,69 4,70 2,80÷5,40	4,68±0,44 4,70 3,60÷5,70 ^{^^} p = 0,002752	4,45±0,56 4,50 3,30÷5,50 ⁰⁰⁰ p=0,030039	5,74±4,34 4,60 1,50÷29,70 [^] p = 0,000190	4,78±2,63 3,80 1,50÷11,40 ^{^^} p = 0,007150	6,39±5,13 5,05 1,60÷29,70 ^{^^^} p = 0,004057	3,61±0,89 3,70 1,30÷5,20 ⁰ p=0,000125 ⁰⁰ p=0,001581 ⁰⁰⁰ p=0,000030	5,41±0,29 5,40 4,70÷5,90 [^] p = 0,001517	5,30±0,26 5,20 4,80÷5,90	5,50±0,28 5,55 4,70÷5,90 ^{^^^} p = 0,000240 [*] p = 0,004515	5,23±0,30 5,20 4,70÷5,90 ⁰ p=0,000403 ⁰⁰⁰ p=0,000017
6 месяцев	4,63±0,51 4,55 3,40÷6,00 [^] p = 0,005871	4,67±0,54 4,50 3,80÷6,00	4,59±0,48 4,60 3,40÷5,40 ^{^^^} p = 0,023851	4,50±0,45 4,50 3,70÷5,20	7,28±6,24 5,70 0,90÷31,60 [^] p = 0,000005	6,73±7,48 3,65 0,90÷31,60 ^{^^} p = 0,015221	7,72±5,12 6,40 1,60÷23,50 ^{^^^} p = 0,000044	3,60±0,87 3,50 2,20÷5,00 ⁰ p=0,000004 ⁰⁰ p=0,000918 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,46±0,28 5,50 4,80÷6,00 [^] p = 0,0000039	5,44±0,27 5,40 5,00÷6,00 ^{^^} p = 0,020221	5,48±0,30 5,50 4,80÷5,90 ^{^^^} p = 0,000712	5,22±0,28 5,20 4,50÷5,60 ⁰ p=0,000001 ⁰⁰ p=0,000533 ⁰⁰⁰ p=0,000013
1 год	4,63±0,52 4,65 3,30÷5,60 [^] p = 0,006067	4,78±0,49 4,80 3,50÷5,60 ^{^^} p = 0,017751	4,50±0,51 4,60 3,30÷5,57 [*] p = 0,022971	4,42±0,43 4,30 3,70÷5,40 ⁰⁰ p = 0,000323	7,40±4,51 5,80 1,70÷21,30 [^] p = 0,000000	6,94±5,35 5,00 2,50÷19,80 ^{^^} p = 0,000479	7,76±3,74 6,50 1,70÷21,30 ^{^^^} p = 0,000001	4,40±1,16 4,20 1,90÷6,60 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000000 ⁰⁰ p=0,000239 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,50±0,29 5,50 4,90÷6,00 [^] p = 0,000003	5,40±0,27 5,40 4,90÷5,90	5,57±0,28 5,65 5,00÷6,00 ^{^^^} p = 0,000004 [*] p = 0,010109	5,23±0,33 5,30 4,40÷5,70 ⁰ p=0,000001 ⁰⁰ p=0,014891 ⁰⁰⁰ p=0,000000
1,5 года	4,72±0,49 4,80 2,90÷5,60 [^] p = 0,000243	4,70±0,44 4,80 3,80÷5,30	4,73±0,53 4,75 2,90÷5,60 ^{^^^} p = 0,001601	4,62±0,47 4,60 3,60÷5,50 ^{^^^} p = 0,006994	7,02±4,18 6,00 2,10÷20,00 [^] p = 0,000000	7,53±4,83 6,60 2,80÷20,00 ^{^^} p = 0,000000	6,63±3,62 5,80 2,10÷17,80 ^{^^^} p = 0,000126	4,89±1,34 4,70 2,60÷9,10 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000087 ⁰⁰ p=0,000056 ⁰⁰⁰ p=0,000477	5,48±0,25 5,55 5,00÷5,90 [^] p = 0,000002	5,41±0,24 5,40 5,00÷5,70 ^{^^} p = 0,036455	5,54±0,25 5,60 5,00÷5,90 ^{^^^} p = 0,000009 [*] p = 0,021929	5,27±0,30 5,30 4,70÷5,90 ⁰ p=0,000017 ⁰⁰ p=0,027738 ⁰⁰⁰ p=0,000008
2 года	4,52±0,58 4,55 2,90÷5,50	4,47±0,58 4,45 3,20÷5,40	4,57±0,59 4,70 2,90÷5,50	4,66±0,51 4,60 3,80÷5,70 ^{^^^} p = 0,002476	6,63±3,22 5,85 1,00÷17,40 [^] p = 0,000000	6,74±2,92 5,40 2,80÷11,70 ^{^^} p = 0,000000	6,55±3,47 5,90 1,00÷17,40 ^{^^^} p = 0,000131	5,16±1,71 4,80 3,20÷12,20 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,001229 ⁰⁰ p=0,001215 ⁰⁰⁰ p=0,007475	5,49±0,27 5,50 4,70÷5,90 [^] p = 0,000005	5,38±0,31 5,45 4,70÷5,80	5,57±0,24 5,60 5,00÷5,90 ^{^^^} p = 0,000009 [*] p = 0,005639	5,30±0,26 5,20 4,90÷5,80 ^{^^^} p = 0,007717 ⁰ p=0,000117 ⁰⁰⁰ p=0,000001
2,5 года	4,74±0,48 4,70	4,73±0,53 4,80	4,74±0,44 4,70	4,67±0,61 4,60	6,69±2,90 6,25	6,69±3,22 6,10	6,69±2,67 6,35	5,25±1,13 5,20	5,46±0,27 5,50	5,32±0,28 5,30	5,57±0,21 5,60	5,37±0,22 5,40

	3,70±6,00 [^] p = 0,000092	3,70±6,00 ^{^^} p = 0,046659	3,90±5,70 ^{^^^} p = 0,000526	3,50±5,50 ^{^^^^} p = 0,004472	1,90±14,10 [^] p = 0,000000	1,90±13,60 ^{^^} p = 0,000001	3,60±14,10 ^{^^^} p = 0,000007	3,00±7,10 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000205 ⁰⁰ p=0,001507 ⁰⁰⁰ p=0,000175	4,70±6,00 [^] p = 0,000049	4,70±5,70	4,90±6,00 ^{^^^} p = 0,000001 *p = 0,000092	4,80±5,80 ^{^^^^} p = 0,000064 ⁰ p=0,037727 ⁰⁰⁰ p=0,000016
3 года	4,71±0,49 4,70 3,30±5,80 [^] p = 0,000333	4,76±0,50 4,80 3,60±5,80 ^{^^} p = 0,027646	4,67±0,48 4,70 3,30±5,70 ^{^^^} p = 0,004728	4,63±0,49 4,80 3,60±5,60 ^{^^^^} p = 0,006944	7,62±2,93 6,50 3,70±14,70 [^] p = 0,000000	7,21±3,11 6,20 3,70±14,70 ^{^^} p = 0,000000	7,94±2,78 7,05 3,90±13,90 ^{^^^} p = 0,000000	5,54±1,41 5,60 2,30±7,70 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000001 ⁰⁰ p=0,000472 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,55±0,24 5,60 5,00±6,10 [^] p = 0,000000	5,49±0,20 5,50 5,00±5,80 ^{^^} p = 0,001884	5,60±0,27 5,65 5,00±6,10 ^{^^^} p = 0,000001	5,32±0,25 5,30 4,90±5,80 ^{^^^^} p = 0,003380 ⁰⁰⁰ p=0,000001
3,5 года	4,75±0,46 4,70 3,80±5,80 [^] p = 0,000050	4,82±0,48 4,70 3,80±5,70 ^{^^} p = 0,008936	4,67±0,43 4,65 4,00±5,80 ^{^^^} p = 0,003990	4,73±0,53 4,55 4,00±5,80 ^{^^^^} p = 0,000217	8,11±3,51 6,80 2,70±20,40 [^] p = 0,000000	7,40±3,06 6,10 2,70±15,30 ^{^^} p = 0,000000	8,67±3,77 7,40 3,70±20,40 ^{^^^} p = 0,000000	5,40±0,85 5,35 3,10±6,60 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000000 ⁰⁰ p=0,000003 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,50±0,20 5,50 4,90±5,80 [^] p = 0,000000	5,42±0,22 5,50 4,90±5,80 ^{^^} p = 0,027902	5,56±0,18 5,60 5,00±5,80 ^{^^^} p = 0,000002 *p = 0,011758	5,34±0,17 5,30 5,00±5,80 ^{^^^^} p = 0,000417 ⁰ p=0,000009 ⁰⁰⁰ p=0,000000
4 года	4,66±0,49 4,65 3,80±5,80 [^] p = 0,003585	4,58±0,45 4,40 4,10±5,60	4,72±0,52 4,80 3,80±5,80 ^{^^^} p = 0,003191	4,68±0,41 4,65 3,80±5,40 ^{^^^^} p = 0,001074	7,79±3,70 6,80 1,90±20,80 [^] p = 0,000000	6,92±3,03 6,30 1,90±14,30 ^{^^} p = 0,000000	8,48±4,08 7,50 4,10±20,80 ^{^^^} p = 0,000000	5,41±0,81 5,45 4,10±6,70 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000008 ⁰⁰ p=0,000795 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,52±0,22 5,60 4,80±5,90 [^] p = 0,000000	5,44±0,21 5,50 5,10±5,90 ^{^^} p = 0,013868	5,58±0,21 5,60 4,80±5,90 ^{^^^} p = 0,000002 *p = 0,022112	5,36±0,25 5,40 4,80±5,80 ^{^^^^} p = 0,000405 ⁰ p=0,000428 ⁰⁰⁰ p=0,000074
4,5 года	1,80±0,45 4,80 3,90±5,50 [^] p = 0,000042	4,65±0,42 4,60 3,90±5,40	4,91±0,45 5,00 3,90±5,50 ^{^^^} p = 0,000035 *p = 0,049330	4,84±0,47 4,80 4,10±5,70 ^{^^^^} p = 0,000004	8,17±3,83 7,30 4,00±23,90 [^] p = 0,000000	6,92±2,97 5,70 4,30±15,00 ^{^^} p = 0,000000	9,08±4,17 8,40 4,00±23,90 ^{^^^} p = 0,000000 *p = 0,048422	5,81±0,97 5,90 3,70±8,00 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000034 ⁰⁰ p=0,017290 ⁰⁰⁰ p=0,000001	5,55±0,23 5,60 4,60±6,00 [^] p = 0,000000	5,49±0,21 5,50 5,00±5,70 ^{^^} p = 0,005362	5,60±0,23 5,60 4,60±6,00 ^{^^^} p = 0,000002	5,33±0,26 5,40 4,80±5,90 ^{^^^^} p = 0,002822 ⁰ p=0,000023 ⁰⁰ p=0,021085 ⁰⁰⁰ p=0,000023
5 лет	4,72±0,51 4,70 3,80±5,60 [^] p = 0,001070	4,65±0,44 4,60 3,80±5,60	4,77±0,55 4,80 3,90±5,60 ^{^^^} p = 0,001895	4,79±0,38 4,80 4,10±5,80 ^{^^^^} p = 0,000014	7,94±3,27 6,70 4,30±20,40 [^] p = 0,000000	6,26±1,23 6,30 4,90±10,20 ^{^^} p = 0,000000	9,10±3,73 7,90 4,30±20,40 ^{^^^} p = 0,000000 *p = 0,002016	5,77±1,10 5,70 3,70±8,00 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000015 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,53±0,20 5,60 4,80±5,90 [^] p = 0,000000	5,43±0,14 5,45 5,20±5,60 ^{^^} p = 0,024226	5,59±0,21 5,60 4,80±5,80 ^{^^^} p = 0,000001 *p = 0,003651	5,38±0,30 5,50 4,70±5,80 ^{^^^^} p = 0,000346 ⁰ p=0,004225 ⁰⁰⁰ p=0,000901
5,5 лет	4,73±0,46 4,70 3,60±5,80 [^] p = 0,000773	4,63±0,43 4,60 4,00±5,20	4,82±0,47 4,80 3,60±5,80 ^{^^^} p = 0,000744	4,58±0,47 4,70 3,80±5,50 ^{^^^^} p = 0,039546 ⁰⁰⁰ p=0,0044525	7,79±2,41 7,20 4,10±16,10 [^] p = 0,000000	6,96±2,05 6,70 4,10±11,30 ^{^^} p = 0,000000	8,40±2,51 7,70 5,30±16,10 ^{^^^} p = 0,000000 *p = 0,046115	5,67±1,05 5,40 4,30±8,30 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000003 ⁰⁰ p=0,001226 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,55±0,18 5,60 5,00±5,80 [^] p = 0,000000	5,47±0,17 5,50 5,20±5,70 ^{^^} p = 0,007955	5,60±0,17 5,60 5,00±5,80 ^{^^^} p = 0,000001 *p = 0,000900	5,42±0,19 5,45 4,90±5,70 ^{^^^^} p = 0,000006 ⁰ p=0,000047 ⁰⁰⁰ p=0,000079
6 лет	4,82±0,44 4,90 3,70±5,50 [^] p = 0,000173	4,67±0,45 4,85 3,70±5,50	4,95±0,40 5,00 4,10±5,50 ^{^^^} p = 0,000129	4,85±0,41 4,70 4,10±5,40 ^{^^^^} p = 0,000018	8,08±2,62 7,60 5,00±14,70 [^] p = 0,000000	6,86±1,33 6,45 5,00±9,20 ^{^^} p = 0,000000	9,16±3,01 8,10 5,70±14,70 ^{^^^} p = 0,000000 *p = 0,008137	5,63±1,09 5,70 3,90±7,70 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000003 ⁰⁰ p=0,001107 ⁰⁰⁰ p=0,000000	5,54±0,18 5,60 5,10±5,80 [^] p = 0,000001	5,43±0,16 5,40 5,10±5,70 ^{^^} p = 0,043181	5,63±0,14 5,60 5,20±5,80 ^{^^^} p = 0,000003 *p = 0,000660	5,38±0,18 5,40 5,00±5,60 ^{^^^^} p = 0,000339 ⁰ p=0,000052 ⁰⁰⁰ p=0,000000
6,5 лет	4,90±0,51 5,10 3,70±5,60 [^] p = 0,000027	4,84±0,60 5,20 3,70±5,40 ^{^^} p = 0,037172	4,94±0,43 5,00 4,10±5,60 ^{^^^} p = 0,000174	4,82±0,60 5,00 3,90±5,60 ^{^^^^} p = 0,000237	7,67±2,54 6,60 5,10±15,00 [^] p = 0,000000	6,26±1,39 5,75 5,10±9,10 ^{^^} p = 0,000000	8,86±2,70 7,90 5,70±15,00 ^{^^^} p = 0,000000 *p = 0,001448	6,13±1,22 6,30 4,50±9,00 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,001782 ⁰⁰⁰ p=0,000004	5,58±0,14 5,60 5,20±5,80 [^] p = 0,000000	5,51±0,10 5,50 5,40±5,60 ^{^^} p = 0,002616	5,64±0,15 5,70 5,20±5,80 ^{^^^} p = 0,000002 *p = 0,005487	5,28±0,18 5,30 4,90±5,50 ^{^^^^} p = 0,004129 ⁰ p=0,000000 ⁰⁰ p=0,000018

												⁰⁰⁰ p=0,000000
7 лет	4,67±0,48 4,50 3,80÷5,80 [^] p = 0,012212	4,57±0,43 4,45 3,80÷5,20	4,82±0,47 4,60 4,20÷5,80 ^{^^} p = 0,002326	4,86±0,32 4,85 4,50÷5,50 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,004121 ⁰⁰ p=0,000065	8,83±6,25 6,60 4,00÷31,20 [^] p = 0,000000	5,91±0,85 6,00 4,00÷7,10 ^{^^} p = 0,000001	10,37±7,29 7,20 5,10÷31,20 ^{^^^} p = 0,000000	6,00±0,62 6,00 5,20÷7,40 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,013338 ⁰⁰⁰ p=0,001369	5,57±0,16 5,60 5,00÷5,80 [^] p = 0,000000	5,49±0,16 5,50 5,00÷5,70 ^{^^} p = 0,011277	5,63±0,13 5,70 5,25÷5,80 ^{^^^} p = 0,000002 [*] p = 0,001177	5,40±0,18 5,40 5,10÷5,80 ^{^^^} p = 0,000158 ⁰ p=0,000005 ⁰⁰⁰ p=0,000000

*p -

достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, общая группа, получавшая ГР

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, контрольная группа

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Индексы инсулинорезистентности у детей получавших и не получавших терапию гормоном роста в динамике

Визиты (длительность лечения)	показатели											
	НОМА-IR (N < 2,77)				Саго (N > 0,33)				QUICKI (N > 0,34)			
	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:
	Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	
0 (исходн.)	0,68±0,52 0,54 0,09÷3,60	0,66±0,31 0,72 0,17÷1,32	0,69±0,65 0,54 0,09÷3,60	0,65±0,16 0,66 0,37÷1,00	1,84±1,25 1,41 0,31÷8,20	1,63±0,74 1,33 0,71÷3,55	2,01±1,52 1,44 0,31÷8,20	1,36±0,34 1,32 0,76÷2,10 ⁰ p = 0,002718 ⁰⁰ p = 0,017102 ⁰⁰⁰ p = 0,001049	0,44±0,08 0,43 0,32÷0,76	0,43±0,05 0,42 0,37÷0,54	0,45±0,09 0,43 0,32÷0,76	0,42±0,02 0,41 0,38÷0,46 ⁰ p = 0,014234 ⁰⁰ p = 0,003642
3 месяца	1,19±0,95 0,91 0,21÷6,60 [^] p = 0,000172	0,95±0,51 0,78 0,21÷2,08 ^{^^} p = 0,009612	1,37±1,16 1,02 0,33÷6,60 ^{^^^} p = 0,002420	0,72±0,21 0,78 0,19÷1,09 ^{^^^^} p = 0,036840 ⁰ p = 0,000123 ⁰⁰ p = 0,001759 ⁰⁰⁰ p = 0,000017	1,16±0,70 1,03 0,04÷3,11 [^] p = 0,000130	1,26±0,75 1,17 0,04÷3,11 ^{^^} p = 0,00903	1,08±0,66 0,94 0,17÷2,88 ^{^^^} p = 0,020954	1,32±0,39 1,29 0,85÷2,54 ⁰⁰⁰ p = 0,020954	0,39±0,04 0,39 0,29÷0,52 [^] p = 0,000003	0,40±0,04 0,40 0,34÷0,52 ^{^^} p = 0,006025	0,38±0,04 0,38 0,29÷0,47 ^{^^^} p = 0,000119	0,41±0,03 0,40 0,38÷0,53 ⁰ p = 0,000388 ⁰⁰ p = 0,027529 ⁰⁰⁰ p = 0,000215
6 месяцев	1,54±1,58 1,13 0,16÷8,43 [^] p = 0,000035	1,52±1,99 0,72 0,16÷8,43 ^{^^} p = 0,023335	1,56±1,19 1,32 0,26÷5,64 ^{^^^} p = 0,000170	0,72±0,20 0,69 0,42÷1,09 ^{^^^^} p = 0,032443 ⁰ p = 0,000040 ⁰⁰ p = 0,001477 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	1,01±0,69 0,87 0,19÷4,44 [^] p = 0,000004	1,20±0,81 1,19 0,19÷4,44 ^{^^} p = 0,035197	0,87±0,54 0,74 0,23÷2,30 ^{^^^} p = 0,000043	1,33±0,35 1,21 0,85÷2,05 ⁰ p = 0,001154 ⁰⁰⁰ p = 0,000001	0,39±0,09 0,38 0,28÷0,95 [^] p = 0,000393	0,39±0,05 0,40 0,28÷0,55 ^{^^} p = 0,008742	0,39±0,10 0,37 0,30÷0,95 ^{^^^} p = 0,007508	0,41±0,02 0,41 0,38÷0,45 ^{^^^} p = 0,013067
1 год	1,57±1,07 1,22 0,34÷4,98 [^] p = 0,000000	1,55±1,33 1,04 0,56÷4,98 ^{^^} p = 0,000728	1,59±0,84 1,32 0,34÷4,83 ^{^^^} p = 0,000002	0,87±0,25 0,83 0,35÷1,38 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000001 ⁰⁰ p = 0,000087 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	0,80±0,42 0,80 0,24÷2,65 [^] p = 0,000000	0,91±0,37 0,91 0,26÷1,79 ^{^^} p = 0,000015	0,72±0,44 0,66 0,24÷2,65 ^{^^^} p = 0,000003 [*] p = 0,025103	1,08±0,33 1,05 0,64÷2,16 ^{^^^^} p = 0,000004 ⁰ p = 0,000033 ⁰⁰ p = 0,025103 ⁰⁰⁰ p = 0,000006	0,38±0,05 0,37 0,30÷0,67 [^] p = 0,000000	0,38±0,06 0,38 0,31÷0,67 ^{^^} p = 0,003527	0,37±0,04 0,37 0,30÷0,52 ^{^^^} p = 0,000009	0,40±0,02 0,40 0,36÷0,47 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,002830 ⁰⁰⁰ p = 0,000089
1,5 года	1,47±0,93 1,23 0,35÷4,44 [^] p = 0,000000	1,58±1,07 1,29 0,56÷4,44 ^{^^} p = 0,000031	1,39±0,80 1,22 0,35÷3,96 ^{^^^} p = 0,000087	1,00±0,29 0,97 0,57÷2,02 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000096 ⁰⁰ p = 0,000067 ⁰⁰⁰ p = 0,000482	0,85±0,38 0,79 0,25÷1,85 [^] p = 0,000000	0,84±0,41 0,76 0,25÷1,85 ^{^^} p = 0,000004	0,86±0,35 0,82 0,26÷1,81 ^{^^^} p = 0,000021 [*] p = 0,021824	1,02±0,31 0,93 0,55÷1,88 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,005193 ⁰⁰ p = 0,018260 ⁰⁰⁰ p = 0,018149	0,38±0,05 0,37 0,31÷0,69 [^] p = 0,000000	0,37±0,03 0,37 0,31÷0,42 ^{^^} p = 0,000002	0,38±0,06 0,37 0,31÷0,69 ^{^^^} p = 0,000217	0,39±0,02 0,39 0,36÷0,43 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,036460 ⁰⁰⁰ p = 0,000112
2 года	1,35±0,65 1,19 0,39÷3,63 [^] p = 0,000000	1,34±0,61 1,16 0,46÷2,64 ^{^^} p = 0,000001	1,36±0,69 1,25 0,39÷3,63 ^{^^^} p = 0,000042	1,07±0,39 1,04 0,65÷2,71 ^{^^^^} p = 0,000000	0,87±0,46 0,77 0,27÷2,90 [^] p = 0,000000	0,79±0,31 0,82 0,30÷1,31 ^{^^} p = 0,000000	0,93±0,55 0,77 0,27÷2,90 ^{^^^} p = 0,000102	0,96±0,24 0,99 0,41÷1,48 ^{^^^^} p = 0,000000	0,38±0,04 0,37 0,30÷0,58 [^] p = 0,000000	0,37±0,04 0,38 0,30÷0,49 ^{^^} p = 0,000007	0,38±0,05 0,37 0,31÷0,58 ^{^^^} p = 0,000076	0,39±0,01 0,38 0,37÷0,42 ^{^^^^} p = 0,000000

				⁰ p = 0,003200 ⁰⁰ p = 0,012236 ⁰⁰⁰ p = 0,007020				⁰⁰ p=0,003005				⁰⁰ p=0,004104
2,5 года	1,42±0,66 1,28 0,33÷3,29 [^] p = 0,000000	1,42±0,73 1,20 0,33÷2,96 ^{^^} p = 0,000002	1,43±0,62 1,31 0,69÷3,29 ^{^^^} p = 0,000003	1,09±0,27 1,08 0,61÷1,54 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000164 ⁰⁰ p = 0,001146 ⁰⁰⁰ p = 0,000177	0,84±0,37 0,80 0,32÷2,05 [^] p = 0,000000	0,89±0,46 0,82 0,36÷2,05 ^{^^} p = 0,000023	0,81±0,28 0,76 0,32÷1,25 ^{^^^} p = 0,000008	0,94±0,26 0,88 0,51÷1,53 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰⁰⁰ p = 0,016239	0,37±0,04 0,37 0,21÷0,47 [^] p = 0,000000	0,37±0,05 0,38 0,21÷0,47 ^{^^} p = 0,000034	0,37±0,03 0,37 0,32÷0,44 ^{^^^} p = 0,000004	0,38±0,02 0,38 0,36÷0,45 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,013103 ⁰⁰ p=0,031264 ⁰⁰⁰ p=0,014264
3 года	1,60±0,68 1,36 0,78÷3,27 [^] p = 0,000000	1,55±0,76 1,25 0,78÷3,27 ^{^^} p = 0,000000	1,64±0,62 1,46 0,78÷3,22 ^{^^^} p = 0,000000	1,14±0,28 1,15 0,43÷1,64 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000001 ⁰⁰ p = 0,000178 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	0,70±0,25 0,70 0,31÷1,38 [^] p = 0,000000	0,75±0,27 0,76 0,34÷1,38 ^{^^} p = 0,000000	0,66±0,24 0,65 0,31÷1,24 ^{^^^} p = 0,000001	0,91±0,30 0,88 0,49÷1,83 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000018 ⁰⁰ p = 0,014378 ⁰⁰⁰ p = 0,000019	0,37±0,03 0,37 0,29÷0,46 [^] p = 0,000000	0,37±0,02 0,37 0,32÷0,40 ^{^^} p = 0,000000	0,37±0,04 0,36 0,29÷0,46 ^{^^^} p = 0,000001	0,38±0,02 0,37 0,35÷0,44 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,003246 ⁰⁰ p=0,004857 ⁰⁰⁰ p=0,017418
3,5 года	1,72±0,82 1,41 0,46÷4,62 [^] p = 0,000000	1,61±0,73 1,37 0,46÷3,54 ^{^^} p = 0,000000	1,80±0,87 1,52 0,74÷4,62 ^{^^^} p = 0,000000	1,14±0,23 1,18 0,76÷1,70 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000006 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	0,68±0,25 0,68 0,25÷1,41 [^] p = 0,000000	0,74±0,24 0,75 0,34÷1,41 ^{^^} p = 0,000000	0,63±0,25 0,64 0,25÷1,22 ^{^^^} p = 0,000001	0,90±0,23 0,85 0,67÷1,77 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,001427 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	0,36±0,03 0,36 0,31÷0,46 [^] p = 0,000000	0,36±0,02 0,37 0,32÷0,44 ^{^^} p = 0,000000	0,36±0,03 0,36 0,31÷0,46 ^{^^^} p = 0,000000	0,38±0,01 0,37 0,36÷0,42 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000072 ⁰⁰ p=0,000362 ⁰⁰⁰ p=0,000304
4 года	1,64±0,86 1,35 0,36÷4,81 [^] p = 0,000000	1,43±0,70 1,21 0,36÷3,18 ^{^^} p = 0,000001	1,80±0,95 1,51 0,77÷4,81 ^{^^^} p = 0,000000	1,12±0,16 1,06 0,86÷1,52 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000015 ⁰⁰ p = 0,001621 ⁰⁰⁰ p = 0,000001	0,71±0,32 0,69 0,25÷2,31 [^] p = 0,000000	0,78±0,37 0,72 0,35÷2,31 ^{^^} p = 0,000003	0,66±0,26 0,62 0,25÷1,26 ^{^^^} p = 0,000007	0,85±0,22 0,85 0,23÷1,29 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,007493 ⁰⁰⁰ p = 0,000473	0,37±0,03 0,37 0,30÷0,50 [^] p = 0,000000	0,37±0,03 0,37 0,32÷0,50 ^{^^} p = 0,000016	0,36±0,03 0,36 0,30÷0,42 ^{^^^} p = 0,000002	0,38±0,01 0,38 0,36÷0,39 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,003107 ⁰⁰⁰ p=0,000016
4,5 года	1,77±0,96 1,55 0,76÷5,84 [^] p = 0,000000	1,46±0,76 1,26 0,82÷3,60 ^{^^} p = 0,000004	1,99±1,03 1,72 0,76÷5,84 ^{^^^} p = 0,000000	1,25±0,24 1,26 0,74÷1,65 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000233 ⁰⁰⁰ p = 0,000003	0,67±0,22 0,63 0,23÷1,08 [^] p = 0,000000	0,74±0,20 0,79 0,36÷1,00 ^{^^} p = 0,000003	0,62±0,22 0,59 0,23÷1,08 ^{^^^} p = 0,000007 ^{*p} = 0,048648	0,86±0,17 0,81 0,59÷1,22 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000006 ⁰⁰ p = 0,017441 ⁰⁰⁰ p = 0,000001	0,36±0,03 0,36 0,30÷0,44 [^] p = 0,000000	0,37±0,02 0,37 0,32÷0,40 ^{^^} p = 0,000006	0,35±0,03 0,35 0,30÷0,44 ^{^^^} p = 0,000001 ^{*p} = 0,031446	0,37±0,01 0,37 0,35÷0,40 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,001959 ⁰⁰⁰ p=0,000034
5 лет	1,71±0,79 1,39 0,90÷4,62 [^] p = 0,000000	1,30±0,30 1,25 0,96÷2,09 ^{^^} p = 0,000000	1,99±0,89 1,64 0,90÷4,62 ^{^^^} p = 0,000000 ^{*p} = 0,001590	1,23±0,24 1,17 0,79÷1,57 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000052 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	0,66±0,19 0,67 0,25÷0,95 [^] p = 0,000000	0,76±0,14 0,78 0,45÷0,90 ^{^^} p = 0,000005	0,59±0,19 0,57 0,25÷0,95 ^{^^^} p = 0,000005 ^{*p} = 0,000839	0,86±0,18 0,87 0,51÷1,30 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,027588 ⁰⁰⁰ p = 0,000000	0,36±0,02 0,36 0,31÷0,40 [^] p = 0,000000	0,37±0,01 0,37 0,34÷0,39 ^{^^} p = 0,000008	0,35±0,02 0,36 0,31÷0,40 ^{^^^} p = 0,000000 ^{*p} = 0,000918	0,37±0,01 0,37 0,36÷0,40 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p = 0,000018 ⁰⁰⁰ p = 0,000000
5,5 лет	1,66±0,60 1,47 0,83÷3,79 [^] p = 0,000000	1,45±0,51 1,20 0,83÷2,56 ^{^^} p = 0,000000	1,81±0,62 1,71 0,99÷3,79 ^{^^^} p = 0,000000 ^{*p} = 0,043339	1,16±0,27 1,09 0,82÷1,81 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000002 ⁰⁰ p=0,004965 ⁰⁰⁰ p=0,000000	0,65±0,18 0,64 0,32÷1,12 [^] p = 0,000000	0,71±0,19 0,64 0,45÷1,12 ^{^^} p = 0,000004	0,61±0,15 0,64 0,32÷0,96 ^{^^^} p = 0,000017	0,83±0,15 0,80 0,59÷1,10 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000001 ⁰⁰ p=0,007788 ⁰⁰⁰ p=0,000000	0,36±0,02 0,36 0,31÷0,45 [^] p = 0,000000	0,36±0,02 0,37 0,33÷0,40 ^{^^} p = 0,000004	0,36±0,03 0,35 0,31÷0,45 ^{^^^} p = 0,000005	0,38±0,01 0,38 0,35÷0,40 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000027 ⁰⁰ p=0,003046 ⁰⁰⁰ p=0,000018
6 лет	1,73±0,64 1,61 0,84÷6,61 [^] p = 0,000000	1,43±0,29 1,43 0,84÷1,76 ^{^^} p = 0,000000	1,98±0,75 1,63 1,06÷3,61 ^{^^^} p = 0,000000 ^{*p} = 0,008547	1,22±0,29 1,19 0,76÷1,75 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000069 ⁰⁰ p=0,025181 ⁰⁰⁰ p=0,000002	0,64±0,16 0,67 0,33÷0,95 [^] p = 0,000000	0,70±0,13 0,74 0,47÷0,95 ^{^^} p = 0,000013	0,59±0,17 0,56 0,33÷0,95 ^{^^^} p = 0,000239 ^{*p} = 0,039642	0,89±0,17 0,83 0,62÷1,17 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000000 ⁰⁰ p=0,000316 ⁰⁰⁰ p=0,000000	0,36±0,02 0,36 0,32÷0,40 [^] p = 0,000000	0,36±0,02 0,36 0,35÷0,40 ^{^^} p = 0,000017	0,35±0,02 0,35 0,32÷0,40 ^{^^^} p = 0,000032	0,37±0,02 0,37 0,35÷0,40 ^{^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000837 ⁰⁰⁰ p=0,000106

6,5 лет	1,68±0,61 1,55 0,84÷3,60 [^] p = 0,000000	1,34±0,26 1,32 0,84÷1,74 ^{^^} p = 0,000000	1,96±0,67 1,76 1,01÷3,60 ^{^^^} p = 0,000000 [*] p = 0,001309	1,32±0,36 1,27 0,78÷2,24 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,003691 ⁰⁰⁰ p=0,000026	0,69±0,20 0,71 0,33÷1,04 [^] p = 0,000000	0,81±0,19 0,82 0,47÷1,04 ^{^^} p = 0,000088	0,60±0,16 0,60 0,33÷0,95 ^{^^^} p = 0,000184 [*] p = 0,001514	0,81±0,18 0,79 0,62÷1,20 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,011972 ⁰⁰⁰ p=0,000066	0,36±0,02 0,36 0,32÷0,42 [^] p = 0,000000	0,37±0,01 0,37 0,35÷0,40 ^{^^} p = 0,000026	0,35±0,02 0,35 0,32÷0,42 ^{^^^} p = 0,000045 [*] p = 0,046090	0,37±0,02 0,37 0,34÷0,40 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,038852 ⁰⁰⁰ p=0,005636
7 лет	2,29±1,81 1,61 0,85÷7,35 [^] p = 0,000000	1,28±0,30 1,16 0,85÷1,70 ^{^^} p = 0,000003	2,30±1,81 1,61 0,95÷7,35 ^{^^^} p = 0,000009	1,30±0,17 1,23 1,07÷1,61 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,016955 ⁰⁰⁰ p=0,002055	0,65±0,22 0,66 0,17÷1,20 [^] p = 0,000002	0,78±0,19 0,74 0,59÷1,20 ^{^^} p = 0,000109	0,58±0,20 0,63 0,17÷0,84 ^{^^^} p = 0,000158 [*] p = 0,013973	0,84±0,10 0,87 0,62÷0,98 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,000047 ⁰⁰⁰ p=0,000000	0,36±0,02 0,37 0,29÷0,39 [^] p = 0,000000	0,37±0,01 0,37 0,36÷0,39 ^{^^} p = 0,000562	0,35±0,03 0,36 0,29÷0,39 ^{^^^} p = 0,000033 [*] p = 0,005238	0,37±0,01 0,37 0,35÷0,38 ^{^^^^} p = 0,000000 ⁰ p=0,006880 ⁰⁰⁰ p=0,002324

^{*}p - достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, общая группа, получавшая ГР

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{^^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, контрольная группа

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Концентрация лептина и SDS имт у детей получающих и не получающих гормон роста в динамике

Визиты (длительность лечения)	показатели							
	SDS имт				Лептин (N 0,5-15,0, нг/мл)			
	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:
	Общая группа N = 59:	0,033	0,060		Общая группа N = 59:	0,033	0,060	
33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	32 без ССР (17М + 15Д) 35 ССР (16М +19Д)	33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	32 без ССР (17М + 15Д) 35 ССР (16М +19Д)	
0 (исходн.)	-2,71±1,53 -2,91 -7,51÷1,01	-2,80±1,33 -3,02 -5,36÷0,38	-2,64±1,69 -2,51 -7,51÷1,01	-2,41±1,21 -2,35 -5,58÷1,21	2,83±1,73 2,10 0,90÷7,10	2,99±2,04 2,00 1,10÷6,90	2,69±1,44 2,20 0,90÷7,10	2,86±1,15 2,60 1,20÷5,40
3 месяца	-2,75±1,25 -2,80 -5,66÷1,31	-3,01±1,07 -2,95 -4,86÷-1,05	-2,55±1,35 -2,42 -5,66÷1,31	-2,26±1,31 -2,22 -5,33÷0,60 ^^^p = 0,000146	2,57±1,45 2,20 0,50÷6,00	2,63±1,56 2,15 0,80÷5,70	2,51±1,36 2,25 0,50÷6,00	2,80±1,05 2,90 1,10÷4,80
6 месяцев	-2,59±1,52 -2,79 -6,57÷1,17	-2,83±1,53 -2,87 -6,57÷0,13	-2,40±1,49 -2,58 -6,42÷1,17	-2,23±1,07 -1,96 -4,78÷-0,75 ^^^p = 0,009030	2,43±1,38 2,20 0,60÷5,60	2,47±1,73 1,85 0,60÷5,60	2,40±1,04 2,35 0,70÷4,90	2,68±1,07 2,50 0,80÷4,80
1 год	-2,38±1,53 -2,32 -6,90÷1,19 ^p = 0,000419	-2,61±1,63 -2,41 -6,90÷0,10 ^^p = 0,025858	-2,19±1,44 -2,30 -6,52÷1,19 ^^^p = 0,010097	-2,07±0,95 -1,92 -4,58÷-0,60 ^^^p = 0,000000	2,70±1,32 2,55 0,60÷6,00	2,81±1,53 2,30 0,80÷6,00	2,60±1,13 2,70 0,60÷4,90	2,60±0,90 2,60 1,10÷4,60
1,5 года	-2,12±1,37	-2,23±1,36	-2,02±1,38	-1,93±0,90	2,82±1,29	2,85±1,27	2,80±1,33	2,68±0,82

	-2,11 -6,20÷1,10 ^p = 0,000000	-2,19 -5,11÷0,12 ^^p = 0,000126	-2,07 -6,20÷1,10 ^^^p = 0,000007	-1,93 -4,33÷-0,74 ^^^^p = 0,004396	2,65 0,40÷5,70	2,65 0,40÷4,90	2,70 0,80÷5,70	2,70 1,20÷4,70
2 года	-1,97±1,43 -1,80 -5,93÷1,32 ^p = 0,000000	-2,08±1,38 -1,87 -4,92÷0,15 ^^p = 0,000126	-1,88±1,48 -1,79 -5,93÷1,32 ^^^p = 0,000200	-1,93±0,87 -1,81 -4,28÷-0,86 ^^^^p = 0,000006	2,96±1,10 2,90 0,50÷5,10	3,09±1,03 2,85 1,70÷5,10	2,85±1,18 2,90 0,50÷4,90	2,94±0,90 2,70 1,10÷4,70
2,5 года	-1,83±1,38 -1,80 -5,52÷0,81 ^p = 0,000000	-1,99±1,49 -1,84 -5,52÷0,19 ^^p = 0,001911	-1,69±1,31 -1,68 -5,52÷0,81 ^^^p = 0,000018	-1,84±0,91 -1,72 -4,15÷-0,76 ^^^^p = 0,000006	3,25±1,12 3,10 1,30÷5,50	3,56±1,22 3,30 1,30÷5,50	3,16±0,99 3,10 1,30÷5,80 *p = 0,037393	3,28±0,87 3,40 1,30÷4,90 ^^^^p = 0,017471
3 года	-1,77±1,39 -1,71 -5,74÷0,71 ^p = 0,000000	-1,91±1,54 -1,79 -5,74÷0,42 ^^p = 0,000126	-1,66±1,27 -1,60 -4,79÷0,71 ^^^p = 0,001542	-1,90±0,96 -1,76 -4,39÷-0,73 ^^^^p = 0,009030	3,29±1,11 3,10 1,30÷5,80	3,44±1,24 3,20 1,50÷5,40	3,16±0,99 3,10 1,30÷5,80	3,45±1,00 3,60 0,90÷4,70 ^^^^p = 0,001975 ⁰⁰⁰ p = 0,000226
3,5 года	-1,67±1,30 -1,43 -5,40÷0,80 ^p = 0,000000	-1,79±1,33 -1,74 -4,45÷0,31 ^^p = 0,000126	-1,56±1,29 -1,39 -5,40÷0,80 ^^^p = 0,001542	-1,83±0,93 -1,64 -3,97÷-0,65 ^^^^p = 0,000000	3,22±1,07 3,25 1,10÷5,70	3,38±1,25 3,40 1,10÷5,70	3,10±0,89 3,05 1,20÷4,50	3,79±0,88 4,00 1,80÷4,90 ^^^^p = 0,000000 ⁰⁰⁰ p = 0,000226
4 года	-1,63±1,35 -1,49 -5,52÷0,78 ^p = 0,000000	-1,82±1,46 -1,62 -5,52÷0,33 ^^p = 0,000126	-1,49±1,25 -1,43 -4,88÷0,78 ^^^p = 0,000126	-1,84±0,97 -1,65 -4,09÷-0,54 ^^^^p = 0,000370	3,39±1,21 3,10 1,60÷6,90 ^^p = 0,033938	3,60±1,44 3,35 1,60÷6,90	3,21±0,97 3,00 1,60÷5,50	3,62±0,71 3,60 1,90÷4,60 ^^^^p = 0,000008 ⁰⁰⁰ p = 0,015522
4,5 года	-1,55±1,24 -1,44 -4,58÷0,65 ^p = 0,000000	-1,67±1,26 -1,58 -4,23÷0,58 ^^p = 0,000005	-1,45±1,22 -1,43 -4,58÷0,65 ^^^p = 0,000126	-1,80±0,90 -1,78 -3,78÷-0,55 ^^^^p = 0,000006	3,55±1,36 3,40 0,80÷7,60 ^^p = 0,008384	3,95±1,57 3,65 1,60÷7,60 ^^p = 0,046874	3,23±1,07 3,15 0,80÷6,20	3,64±0,98 4,10 1,50÷4,70 ^^^^p = 0,000046
5 лет	-1,55±1,32	-1,70±1,47	-1,42±1,18	-1,77±0,91	3,67±1,12	3,67±1,23	3,67±1,04	3,95±1,06

*p

	-1,47 -5,51±0,73 [^] p = 0,000000	-1,67 -5,51±0,53 ^{^^} p = 0,000126	-1,45 -4,24±0,73 ^{^^^} p = 0,000126	-1,54 -4,13±0,61 ^{^^^^} p = 0,000370	3,60 1,90±6,70 ^{^^} p = 0,001206	3,50 2,00±6,70	3,85 1,90±6,30 ^{^^^} p = 0,001574	4,10 1,20±5,90 ^{^^^^} p = 0,000000
5,5 лет	-1,46±1,20 -1,56 -4,39±0,79 [^] p = 0,000000	-1,51±1,30 -1,60 -4,39±0,40 ^{^^} p = 0,000005	-1,41±1,13 -1,55 -4,03±0,79 ^{^^^} p = 0,000031	-1,67±0,90 -1,57 -3,86±0,56 ^{^^^^} p = 0,000000	3,99±1,26 3,80 1,60±7,70 ^{^^} p = 0,000021	4,27±1,54 4,10 2,20±7,70 ^{^^} p = 0,008447	3,77±0,94 3,65 1,60±6,20 ^{^^^} p = 0,000368	4,14±0,99 4,50 1,70±5,50 ^{^^^^} p = 0,000000
6 лет	-1,35±1,05 -1,44 -3,78±0,87 [^] p = 0,000000	-1,41±1,04 -1,39 -3,30±0,35 ^{^^} p = 0,000005	-1,30±1,07 -1,49 -3,78±0,87 ^{^^^} p = 0,000126	-1,57±0,92 -1,45 -3,73±0,23 ^{^^^^} p = 0,000000	4,00±1,20 3,85 2,00±6,90 ^{^^} p = 0,000017	4,08±1,41 3,70 2,10±6,90 ^{^^} p = 0,019966	3,92±1,00 3,90 2,00±6,70 ^{^^^} p = 0,000084	4,11±0,95 4,30 2,20±5,70 ^{^^^^} p = 0,000000
6,5 лет	-1,24±1,06 -1,28 -3,54±0,86 [^] p = 0,000000	-1,29±1,07 -1,27 -3,31±0,46 ^{^^} p = 0,000000	-1,19±1,06 -1,53 -3,54±0,86 ^{^^^} p = 0,000011	-1,47±0,92 -1,22 -3,40±0,22 ^{^^^^} p = 0,000000	4,25±1,25 4,10 2,20±7,30 ^{^^} p = 0,000000	4,35±1,40 4,00 2,70±7,30 ^{^^} p = 0,003985	4,16±1,12 4,10 2,20±6,90 ^{^^^} p = 0,000008	4,43±0,98 4,50 2,30±6,10 ^{^^^^} p = 0,000000
7 лет	-1,14±1,04 -1,22 -3,62±0,89 [^] p = 0,000000	-1,14±1,06 -1,17 -2,90±0,56 ^{^^} p = 0,000000	-1,13±1,04 -1,44 -3,62±0,89 ^{^^^} p = 0,000007	-1,42±0,90 -1,36 -3,12±0,18 ^{^^^^} p = 0,000000	4,70±1,21 4,60 2,60±7,50 ^{^^} p = 0,000000	4,89±1,25 4,40 3,30±7,50 ^{^^} p = 0,000056	4,54±1,16 4,60 2,60±7,40 ^{^^^} p = 0,000000	4,81±1,15 4,70 2,60±7,60 ^{^^^^} p = 0,000000

достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, общая группа, получавшая

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{^^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, контрольная группа

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Концентрация общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП у детей получающих и не получающих гормон роста в динамике

Визиты (длительность лечения)	показатели											
	Общий холестерин (N: 3,3-5,2 ммоль/л)				ЛПНП (N: 0,0-3,4 ммоль/л)				ЛПВП (N: 1,5-2,6 ммоль/л)			
	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:
	Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	
0 (исходн.)	4,50±0,70 4,55 2,80÷6,40	4,34±0,62 4,40 3,10÷5,40	4,63±0,73 4,65 2,80÷6,40	4,40±0,68 4,40 3,10÷6,20	2,62±0,63 2,60 0,90÷4,50	2,54±0,58 2,50 0,90÷3,60	2,69±0,67 2,70 1,60÷4,50	2,48±0,68 2,50 1,30÷4,00	1,54±0,26 1,51 0,74÷2,13	1,50±0,27 1,47 0,87÷2,03	1,56±0,25 1,56 0,74÷2,13	1,59±0,32 1,58 1,16÷2,48
3 месяца	4,34±0,62 4,40 3,00÷5,80	4,36±0,61 4,35 3,30÷5,60	4,32±0,63 4,40 3,00÷5,80 ^{^^} p = 0,048447	4,55±0,63 4,45 3,30÷6,30 ⁰ p = 0,048752	2,44±0,66 2,50 0,70÷3,90	2,56±0,59 2,50 1,10÷3,80	2,34±0,69 2,50 0,70÷3,90 ^{^^} p = 0,029659	2,45±0,63 2,60 1,40÷4,00	1,53±0,26 1,50 0,80÷2,02	1,49±0,27 1,47 0,88÷2,00	1,57±0,25 1,56 0,80÷2,02	1,59±0,32 1,58 1,17÷2,49
6 месяцев	4,17±0,56 4,20 2,70÷5,60 [^] p = 0,002820	4,15±0,51 4,35 3,30÷4,90	4,18±0,60 4,15 2,70÷5,60 ^{^^} p = 0,005156	4,57±0,61 4,50 3,50÷6,40 ⁰ p = 0,001365 ⁰⁰ p = 0,002009 ⁰⁰⁰ p = 0,043047	2,26±0,58 2,25 0,80÷3,70 [^] p = 0,000569	2,31±0,50 2,40 1,30÷3,20	2,20±0,64 2,15 0,80÷3,70 ^{^^} p = 0,002402	2,55±0,63 2,55 1,40÷4,30 ⁰ p = 0,005908 ⁰⁰ p = 0,011420	1,59±0,21 1,57 1,10÷2,20	1,55±0,17 1,50 1,30÷1,98	1,62±0,23 1,65 1,10÷2,20	1,59±0,30 1,57 1,22÷2,44
1 год	4,15±0,53 4,25 3,10÷5,60 [^] p = 0,001074	4,08±0,52 4,20 3,10÷4,80	4,20±0,53 4,25 3,20÷5,60 ^{^^} p = 0,004690	4,63±0,58 4,50 3,70÷6,50 ^{^^^} p = 0,041789 ⁰ p = 0,000002 ⁰⁰ p = 0,000023 ⁰⁰⁰ p = 0,000337	2,25±0,53 2,20 1,00÷3,60 [^] p = 0,000280	2,28±0,53 2,30 1,00÷3,30	2,23±0,53 2,20 1,30÷3,60 ^{^^} p = 0,001363	2,60±0,61 2,60 1,40÷4,40 ⁰ p = 0,000534 ⁰⁰ p = 0,015575 ⁰⁰⁰ p = 0,002195	1,56±0,22 1,56 0,90÷2,15	1,51±0,22 1,49 1,04÷2,06	1,60±0,21 1,57 0,90÷2,15	1,58±0,32 1,54 1,14÷2,47
1,5 года	4,19±0,52 4,20 3,20÷5,60 [^] p = 0,003676	4,13±0,52 4,30 3,20÷5,00	4,22±0,52 4,20 3,30÷5,60 ^{^^} p = 0,008572	4,62±0,56 4,60 3,60÷6,00 ^{^^^} p = 0,044647 ⁰ p = 0,000009 ⁰⁰ p = 0,000098 ⁰⁰⁰ p = 0,000815	2,29±0,54 2,40 1,00÷3,80 [^] p = 0,001196	2,30±0,53 2,40 1,30÷3,40	2,28±0,55 2,30 1,00÷3,80 ^{^^} p = 0,004971	2,61±0,62 2,60 1,40÷4,00 ⁰ p = 0,002026 ⁰⁰ p = 0,022271 ⁰⁰⁰ p = 0,008830	1,58±0,21 1,60 0,97÷2,07	1,54±0,17 1,51 1,22÷1,96	1,62±0,22 1,60 0,97÷2,07	1,59±0,28 1,56 1,18÷2,39
2 года	4,19±0,53 4,10 3,20÷5,40 [^] p = 0,004464	4,12±0,55 4,10 3,20÷5,10	4,25±0,51 4,10 3,40÷5,40 ^{^^} p = 0,010535	4,73±0,53 4,50 3,90÷6,20 ^{^^^} p = 0,002230 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000002 ⁰⁰⁰ p = 0,000019	2,26±0,58 2,10 1,20÷3,60 [^] p = 0,000640	2,27±0,59 2,10 1,20÷3,60	2,25±0,58 2,10 1,40÷3,50 ^{^^} p = 0,003220	2,53±0,65 2,55 1,50÷4,20 ⁰ p = 0,002106 ⁰⁰ p = 0,016265 ⁰⁰⁰ p = 0,019166	1,60±0,23 1,60 1,05÷2,19	1,56±0,19 1,54 1,25÷1,99	1,63±0,25 1,64 1,05÷2,19	1,58±0,31 1,60 1,13÷2,45
2,5 года	4,20±0,47 4,20 3,30÷5,80 [^] p = 0,003250	4,14±0,43 4,20 3,30÷4,90	4,25±0,50 4,20 3,40÷5,80 ^{^^} p = 0,009129	4,66±0,51 4,60 4,00÷6,30 ^{^^^} p = 0,016105 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000005	2,27±0,46 2,20 1,00÷3,60 [^] p = 0,000255	2,27±0,46 2,40 1,00÷3,00	2,27±0,47 2,20 1,50÷3,60 ^{^^} p = 0,002157	2,54±0,53 2,50 1,70÷4,00 ⁰ p = 0,002217 ⁰⁰ p = 0,019559 ⁰⁰⁰ p = 0,011463	1,63±0,20 1,64 1,22÷2,11 [^] p = 0,012891	1,59±0,17 1,58 1,34÷2,05	1,67±0,22 1,68 1,22÷2,11	1,60±0,30 1,59 1,17÷2,52

				⁰⁰⁰ p = 0,000136								
3 года	4,17±0,49 4,20 3,30÷5,40 [^] p = 0,001422	4,10±0,51 4,00 3,40÷5,10	4,22±0,47 4,25 3,30÷5,40 ^{^^^} p = 0,004471	4,64±0,57 4,55 3,50÷6,10 ^{^^^} p = 0,032564 ⁰ p = 0,000007 ⁰⁰ p = 0,000028 ⁰⁰⁰ p = 0,003264	2,23±0,47 2,20 1,10÷3,60 [^] p = 0,000055	2,22±0,50 2,30 1,10÷3,10	2,23±0,45 2,15 1,60÷3,60 ^{^^^} p = 0,000768	2,60±0,59 2,60 1,50÷3,90 ⁰ p = 0,000099 ⁰⁰ p = 0,003462 ⁰⁰⁰ p = 0,001358	1,63±0,17 1,63 1,26÷2,07 [^] p = 0,012578	1,59±0,18 1,57 1,26÷2,07	1,65±0,17 1,68 1,29÷1,97	1,58±0,29 1,57 1,20÷2,36
3,5 года	4,15±0,45 4,20 3,40÷5,40 [^] p = 0,000683	4,14±0,48 4,30 3,30÷4,90	4,16±0,44 4,20 3,40÷5,40 ^{^^^} p = 0,001130	4,65±0,56 4,65 3,50÷6,40 ^{^^^} p = 0,023322 ⁰ p = 0,000002 ⁰⁰ p = 0,000040 ⁰⁰⁰ p = 0,000963	2,20±0,43 2,20 1,10÷3,50 [^] p = 0,000013	2,26±0,44 2,40 1,10÷2,90	2,16±0,43 2,10 1,20÷3,50 ^{^^^} p = 0,000096	2,61±0,60 2,65 1,50÷4,10 ⁰ p = 0,000014 ⁰⁰ p = 0,0005516 ⁰⁰⁰ p = 0,000086	1,64±0,18 1,66 0,98÷2,15 [^] p = 0,007713	1,60±0,16 1,56 1,35÷2,11	1,66±0,20 1,70 0,98÷2,15	1,59±0,29 1,57 1,21÷2,44
4 года	4,21±0,48 4,30 3,20÷5,70 [^] p = 0,004318	4,35±0,70 4,21 0,36÷3,18	4,22±0,49 4,30 3,20÷5,70 ^{^^^} p = 0,012451	4,50±0,61 4,50 3,60÷6,50 ⁰ p = 0,002518 ⁰⁰ p = 0,004090	2,25±0,46 2,20 0,90÷3,60 [^] p = 0,000128	2,23±0,49 2,20 0,90÷3,20	2,27±0,45 2,20 1,40÷3,60 ^{^^^} p = 0,000178	2,55±0,65 2,55 1,50÷4,40 ⁰ p = 0,002106 ⁰⁰ p = 0,016265 ⁰⁰⁰ p = 0,017445	1,65±0,18 1,67 1,06÷2,06 [^] p = 0,002986	1,61±0,16 1,58 1,36÷2,06	1,68±0,18 1,68 1,06÷1,96 ^{^^^} p = 0,023195	1,60±0,31 1,55 1,09÷2,53
4,5 года	4,18±0,47 4,20 3,10÷5,20 [^] p = 0,001717	4,14±0,46 4,20 3,30÷4,80	4,18±0,49 4,10 3,40÷5,20 ^{^^^} p = 0,003718	4,53±0,54 4,50 3,80÷6,30 ⁰ p = 0,000083 ⁰⁰ p = 0,000867 ⁰⁰⁰ p = 0,002803	2,18±0,47 2,10 1,30÷3,20 [^] p = 0,000007	2,25±0,48 2,10 1,30÷2,90	2,12±0,46 2,00 1,30÷3,20 ^{^^^} p = 0,000045	2,56±0,62 2,60 1,40÷4,20 ⁰ p = 0,000080 ⁰⁰ p = 0,016992 ⁰⁰⁰ p = 0,000210	1,64±0,18 1,64 1,12÷2,12 [^] p = 0,006072	1,59±0,17 1,58 1,24÷1,92	1,67±0,18 1,69 1,12÷2,12 ^{^^^} p = 0,029786	1,62±0,29 1,58 1,21÷2,43
5 лет	4,25±0,43 4,30 3,20÷5,10 [^] p = 0,012887	4,20±0,40 4,20 3,40÷4,90	4,20±0,42 4,20 3,50÷5,00 ^{^^^} p = 0,003496	4,56±0,59 4,60 3,80÷6,50 ⁰ p = 0,000888 ⁰⁰ p = 0,003833 ⁰⁰⁰ p = 0,019953	2,15±0,41 2,15 1,20÷3,00 [^] p = 0,000001	2,24±0,42 2,25 1,20÷2,80	2,08±0,40 2,00 1,50÷3,00 ^{^^^} p = 0,000008	2,60±0,55 2,60 1,90÷4,30 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,001673 ⁰⁰⁰ p = 0,000002	1,67±0,16 1,68 1,24÷2,02 [^] p = 0,000320	1,62±0,14 1,64 1,27÷2,02 ^{^^^} p = 0,021789	1,70±0,16 1,74 1,24÷1,95 ^{^^^} p = 0,005005 [*] p = 0,041051	1,60±0,23 1,56 1,20÷2,14 ⁰⁰⁰ p = 0,019984
5,5 лет	4,26±0,41 4,30 3,40÷5,00 [^] p = 0,013136	4,28±0,44 4,35 3,40÷5,00	4,24±0,40 4,30 3,50÷5,20 [^] p = 0,004413	4,56±0,50 4,50 3,70÷6,00 ⁰ p = 0,000177 ⁰⁰ p = 0,010179 ⁰⁰⁰ p = 0,000853	2,29±0,41 2,30 1,50÷3,40 [^] p = 0,000369	2,36±0,44 2,45 1,50÷3,40	2,23±0,39 2,10 1,60÷3,10 ^{^^^} p = 0,000508	2,55±0,51 2,55 1,70÷3,70 ⁰ p = 0,001615 ⁰⁰⁰ p = 0,001392	1,65±0,18 1,68 1,22÷2,10 [^] p = 0,002001	1,62±0,17 1,61 1,28÷2,10 ^{^^^} p = 0,034133	1,68±0,18 1,71 1,22÷2,03 ^{^^^} p = 0,024092	1,62±0,27 1,57 1,11÷2,28
6 лет	4,21±0,64 4,25 3,40÷5,00 [^] p = 0,002937	4,22±0,44 4,30 3,40÷5,00	4,20±0,37 4,20 3,50÷5,00 ^{^^^} p = 0,001948	4,63±0,51 4,60 3,90÷6,20 ^{^^^} p = 0,029144 ⁰ p = 0,000019 ⁰⁰ p = 0,000198 ⁰⁰⁰ p = 0,001527	2,24±0,45 2,25 1,40÷4,00 [^] p = 0,000078	2,30±0,47 2,40 1,40÷3,30	2,20±0,44 2,15 1,60÷4,00 ^{^^^} p = 0,000300	2,62±0,56 2,55 1,70÷4,10 ⁰ p = 0,000036 ⁰⁰ p = 0,007801 ⁰⁰⁰ p = 0,000137	1,68±0,16 1,70 1,26÷2,12 [^] p = 0,000126	1,63±0,16 1,62 1,33÷2,12 ^{^^^} p = 0,025041	1,72±0,15 1,73 1,26÷2,08 ^{^^^} p = 0,001318	1,62±0,29 1,57 1,14÷2,39
6,5 лет	4,19±0,41 4,30 3,40÷4,90 [^] p = 0,001905	4,19±0,45 4,40 3,50÷4,80	4,20±0,38 4,25 3,40÷4,90 ^{^^^} p = 0,001566	4,64±0,54 4,60 3,90÷6,30 ^{^^^} p = 0,024433 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000130 ⁰⁰⁰ p = 0,000015	2,20±0,42 2,30 1,10÷3,10 [^] p = 0,000010	2,30±0,48 2,35 1,10÷3,10 ^{^^^} p = 0,041012	2,16±0,37 2,10 1,50÷2,90 ^{^^^} p = 0,000061	2,62±0,57 2,50 1,80÷4,10 ⁰ p = 0,000003 ⁰⁰ p = 0,002666 ⁰⁰⁰ p = 0,000019	1,69±0,16 1,70 1,28÷2,10 [^] p = 0,000046	1,65±0,16 1,67 1,35÷2,07 ^{^^^} p = 0,007555	1,72±0,15 1,74 1,28÷2,10 ^{^^^} p = 0,001933	1,64±0,29 1,61 1,10÷2,46
7 лет	4,26±0,51 4,20 3,40÷5,20 [^] p = 0,013813	4,26±0,50 4,20 3,40÷5,20	4,26±0,36 4,30 3,50÷5,10 ^{^^^} p = 0,05553	4,72±0,56 4,65 3,80÷6,50 ^{^^^} p = 0,003917 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000214	2,23±0,43 2,20 1,00÷3,30 [^] p = 0,000038	2,36±0,52 2,30 1,00÷3,30	2,21±0,35 2,20 1,70÷3,10 ^{^^^} p = 0,000167	2,72±0,57 2,55 2,00÷4,40 ^{^^^} p = 0,026514 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000290	1,70±0,16 1,71 1,34÷2,14 [^] p = 0,000016	1,66±0,14 1,66 1,36÷2,09 ^{^^^} p = 0,003815	1,72±0,17 1,76 1,34÷2,14 ^{^^^} p = 0,001303	1,64±0,28 1,60 1,16÷2,41

				⁰⁰⁰ p=0,000012				⁰⁰⁰ p=0,000002			
--	--	--	--	---------------------------	--	--	--	---------------------------	--	--	--

- *p - достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут
- ^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, общая группа, получавшая ГР
- ^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут
- ^^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, группа, получавшая ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут
- ^^^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями, контрольная группа

- ⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР
- ⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут
- ⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Триглицериды, коэффициент атерогенности и метаболический индекс у детей получающих и не получающих гормон роста в динамике

Визиты (длительность лечения)	показатели											
	Триглицериды (N: 0,1-2,2 ммоль/л)				Коэффициент атерогенности (ХС-ЛПВП)/ЛПВП, N: < 2.5)				Метаболический индекс (ТГ x глюкоза/ЛПВП ² , N: < 6.0)			
	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:	Группа на лечении			Группа контроля без лечения N = 67:
	Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)		Общая группа N = 59: 33 без ССР (19М + 14Д) 26 ССР (15М +11Д)	0,033 N = 26: 14 без ССР (8М + 6Д) 12 ССР (7М +5Д)	0,060 N = 33: 19 без ССР (11М + 8Д) 14 ССР (8М +6Д)	
0 (исходн.)	0,75±0,34 0,70 0,30÷2,10	0,66±0,23 0,70 0,30÷1,40	0,83±0,40 0,70 0,40÷2,10	0,73±0,37 0,60 0,40÷2,10	2,02±0,64 1,92 0,55÷4,25	2,01±0,66 1,88 0,55÷3,43	2,02±0,63 1,94 1,08÷4,25	1,89±0,78 1,89 0,68÷4,17	1,61±1,18 1,24 0,48÷6,09	1,48±0,97 1,18 0,68÷4,25	1,71±0,32 1,37 0,48÷6,09	1,49±1,23 1,12 0,38÷6,00
3 месяца	0,73±0,32 0,70 0,30÷2,10	0,65±0,20 0,70 0,30÷1,20	0,79±0,38 0,70 0,40÷2,10	0,85±0,24 0,80 0,50÷1,80 ⁰ p = 0,008095 ⁰⁰ p = 0,020127	1,81±0,62 1,69 0,68÷3,79	1,96±0,66 1,76 0,68÷3,67	1,70±0,56 1,63 0,70÷3,79 ^{^^^} p = 0,021753	1,94±0,69 1,91 0,76÷3,92	1,49±0,95 1,26 0,34÷4,51	1,48±1,03 1,06 0,34÷4,32	1,51±0,88 1,29 0,55÷4,51	1,82±1,18 1,54 0,47÷5,51 ⁰ p=0,019209
6 месяцев	0,71±0,26 0,65 0,40÷1,40	0,62±0,15 0,60 0,40÷1,10	0,78±0,30 0,70 0,40÷1,40 [*] p = 0,006249	0,87±0,31 0,80 0,50÷1,90 ⁰ p = 0,000589 ⁰⁰ p = 0,000024	1,68±0,50 1,66 0,68÷3,31 [^] p = 0,000871	1,70±0,43 1,68 0,77÷2,69 ^{^^} p = 0,038555	1,66±0,55 1,57 0,68÷3,31 ^{^^^} p = 0,010162	1,98±0,72 1,96 0,71÷4,12 ⁰ p = 0,006256 ⁰⁰⁰ p = 0,022700	1,40±0,71 1,25 0,56÷3,73	1,27±0,45 1,18 0,76÷2,76	1,49±0,85 1,30 0,56÷3,73	1,78±0,96 1,47 0,40÷4,62 ⁰ p=0,008028 ⁰⁰ p=0,007369
1 год	0,74±0,28 0,65 0,50÷1,50	0,64±0,18 0,60 0,50÷1,30	0,82±0,31 0,70 0,50÷1,50 [*] p = 0,004517	0,88±0,26 0,80 0,50÷1,70 ^{^^^} p = 0,007682 ⁰ p = 0,005038 ⁰⁰ p = 0,000018	1,72±0,55 1,57 0,60÷3,42 [^] p = 0,004699	1,76±0,58 1,60 0,60÷3,42	1,68±0,54 1,50 0,94÷3,27 ^{^^^} p = 0,014530	2,04±0,74 1,96 0,80÷4,15 ⁰ p = 0,004940 ⁰⁰⁰ p = 0,010853	1,52±0,86 1,16 0,66÷5,04	1,43±0,66 1,15 0,66÷3,07	1,59±0,99 1,20 0,67÷5,04	1,81±0,93 1,51 0,62÷4,10
1,5 года	0,69±0,23 0,60 0,40÷1,40	0,63±0,16 0,60 0,40÷1,20	0,72±0,26 0,60 0,40÷1,40	0,90±0,22 0,90 0,50÷1,50 ^{^^^} p = 0,001237 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000000 ⁰⁰⁰ p = 0,000619	1,70±0,53 1,65 0,59÷3,63 [^] p = 0,002008	1,72±0,49 1,66 0,79÷2,95	1,68±0,56 1,53 0,59÷3,63 ^{^^^} p = 0,014100	2,00±0,66 1,97 0,84÷3,65 ⁰ p = 0,003444 ⁰⁰ p = 0,040194 ⁰⁰⁰ p = 0,011823	1,41±0,81 1,18 0,55÷4,78	1,32±0,51 1,18 0,55÷2,85	1,48±0,98 1,21 0,60÷4,78	1,80±0,82 1,66 0,59÷3,79 ⁰ p=0,005103 ⁰⁰ p=0,003678
2 года	0,67±0,20 0,60 0,40÷1,40	0,63±0,17 0,60 0,50÷1,20	0,71±0,23 0,60 0,40÷1,40	0,86±0,30 0,80 0,50÷1,80 ⁰ p = 0,000061 ⁰⁰ p = 0,000236 ⁰⁰⁰ p = 0,001619	1,58±0,47 1,49 0,65÷2,87 [^] p = 0,000015	1,60±0,49 1,50 0,65÷2,75 ^{^^} p = 0,009707	1,56±0,46 1,48 0,96÷2,87 ^{^^^} p = 0,001829	2,02±0,75 2,01 0,73÷3,77 ⁰ p = 0,000073 ⁰⁰ p = 0,006267 ⁰⁰⁰ p = 0,000924	1,19±0,49 1,04 0,50÷2,63 [^] p = 0,009389	1,14±0,49 1,00 0,51÷2,63	1,27±0,50 1,07 0,50÷2,60	1,68±1,06 1,40 0,42÷4,79 ⁰ p=0,003376 ⁰⁰ p=0,032020
2,5 года	0,70±0,22 0,60 0,50÷1,50	0,65±0,18 0,60 0,50÷1,20	0,74±0,24 0,70 0,50÷1,50	0,98±0,31 0,90 0,60÷2,00 ^{^^^} p = 0,000036 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000000	1,61±0,44 1,59 0,61÷2,83 [^] p = 0,000035	1,63±0,39 1,62 0,61÷2,38 ^{^^} p = 0,009994	1,59±0,49 1,54 0,75÷2,83 ^{^^^} p = 0,001427	2,01±0,66 1,90 0,87÷3,63 ⁰ p = 0,000062 ⁰⁰ p = 0,004474 ⁰⁰⁰ p = 0,000958	1,32±0,59 1,11 1,54÷3,25	1,25±0,52 1,11 0,54÷3,12	1,38±0,65 1,13 0,69÷3,25	2,01±1,09 1,67 0,47÷5,01 ⁰ p=0,000010 ⁰⁰ p=0,000421 ⁰⁰⁰ p=0,001538

				⁰⁰⁰ p = 0,000093								
3 года	0,68±0,24 0,60 0,40÷1,70	0,62±0,15 0,60 0,50÷1,10	0,73±0,29 0,70 0,40÷1,70	0,95±0,29 0,90 0,60÷1,90 ⁰⁰⁰ p = 0,000114 ⁰ p = 0,000000 ⁰⁰ p = 0,000000 ⁰⁰⁰ p = 0,000261	1,58±0,39 1,53 0,65÷2,94 [^] p = 0,000006	1,60±0,39 1,66 0,65÷2,57 [^] p = 0,005692	1,57±0,40 1,50 1,00÷2,94 [^] p = 0,000360	2,02±0,66 2,02 0,85÷3,59 ⁰ p = 0,000007 ⁰⁰ p = 0,001774 ⁰⁰⁰ p = 0,000216	1,25±0,52 1,08 0,53÷2,88 [^] p = 0,025414	1,21±0,40 1,05 0,61÷2,31	1,29±0,61 1,14 0,53÷2,88	1,97±1,00 1,80 0,69÷4,72 ⁰ p=0,000001 ⁰⁰ p=0,000109 ⁰⁰⁰ p=0,000241
3,5 года	0,69±0,24 0,60 0,40÷1,60	0,64±0,20 0,60 0,40÷1,30	0,73±0,26 0,70 0,40÷1,60	0,92±0,29 0,90 0,50÷1,90 [^] p = 0,000776 ⁰ p = 0,000001 ⁰⁰ p = 0,001297 ⁰⁰⁰ p = 0,001297	1,57±0,37 1,52 0,66÷2,86 [^] p = 0,000002	1,61±0,34 1,63 0,66÷2,29 [^] p = 0,004844	1,53±0,39 1,45 0,95÷2,86 [^] p = 0,000117	2,01±0,64 2,05 0,84÷3,67 ⁰ p = 0,000002 ⁰⁰ p = 0,001608 ⁰⁰⁰ p = 0,000060	1,29±0,62 1,09 0,53÷3,57 [^] p = 0,049914	1,24±0,53 1,03 0,63÷2,52	1,32±0,69 1,13 0,53÷3,57	1,92±1,03 1,64 0,53÷5,06 ⁰ p=0,000029 ⁰⁰ p=0,001015 ⁰⁰⁰ p=0,001919
4 года	0,67±0,20 0,60 0,40÷1,40	0,63±0,16 0,60 0,50÷1,20	0,70±0,23 0,60 0,40÷1,40	0,82±0,29 0,70 0,50÷1,80 ⁰ p = 0,037094 ⁰⁰ p = 0,020026	1,58±0,39 1,49 0,55÷2,60 [^] p = 0,000005	1,60±0,43 1,49 0,55÷2,60 [^] p = 0,006695	1,56±0,36 1,49 1,00÷2,54 [^] p = 0,000238	1,91±0,74 1,88 0,77÷4,00 ⁰ p = 0,001498 ⁰⁰ p = 0,035207 ⁰⁰⁰ p = 0,008356	1,24±0,57 1,04 0,49÷3,34 [^] p = 0,022718	1,19±0,50 1,00 0,49÷2,52	1,27±0,62 1,05 0,62÷3,34	1,69±1,14 1,23 0,39÷5,01 ⁰ p=0,004130 ⁰⁰ p=0,023772 ⁰⁰⁰ p=0,042436
4,5 года	0,66±0,20 0,60 0,40÷1,40	0,64±0,15 0,60 0,40÷1,20	0,68±0,23 0,60 0,50÷1,40	0,78±0,30 0,65 0,50÷1,80 ⁰ p = 0,009619 ⁰⁰ p = 0,015774	1,52±0,41 1,41 0,87÷2,66 [^] p = 0,000000	1,60±0,45 1,50 0,88÷2,57 [^] p = 0,007035	1,45±0,37 1,37 0,87÷2,66 [^] p = 0,000008	1,86±0,69 1,79 0,72÷3,88 ⁰ p = 0,000713 ⁰⁰⁰ p = 0,001247	1,30±0,61 1,07 0,66÷3,28	1,29±0,61 1,03 0,78÷2,90	1,30±0,62 1,11 0,66÷3,28	1,64±0,92 1,43 0,41÷4,55 ⁰ p=0,012157 ⁰⁰⁰ p=0,047938
5 лет	0,68±0,21 0,60 0,50÷1,50	0,66±0,16 0,60 0,50÷1,20	0,71±0,24 0,60 0,50÷1,50	0,79±0,32 0,70 0,50÷1,90 ⁰ p = 0,025274 ⁰⁰ p = 0,034077	1,51±0,35 1,47 0,68÷2,45 [^] p = 0,000000	1,61±0,36 1,60 0,68÷2,23 [^] p = 0,005488	1,43±0,32 1,39 0,99÷2,45 [^] p = 0,000002 [*] p = 0,032394	1,91±0,59 1,79 1,01÷3,74 ⁰ p = 0,000005 ⁰⁰ p = 0,013345 ⁰⁰⁰ p = 0,000014	1,24±0,54 1,04 0,54÷2,86 [^] p = 0,021859	1,23±0,52 1,04 0,54÷2,70	1,25±0,57 1,04 0,61÷2,86	1,72±0,96 1,31 0,64÷4,66 ⁰ p=0,000483 ⁰⁰ p=0,009197 ⁰⁰⁰ p=0,007731
5,5 лет	0,68±0,23 0,60 0,50÷1,70	0,66±0,18 0,60 0,50÷1,20	0,70±0,26 0,60 0,50÷1,70	0,84±0,32 0,70 0,50÷1,90 ⁰ p=0,001494 ⁰⁰ p=0,004802 ⁰⁰⁰ p = 0,029206	1,59±0,40 1,53 0,96÷2,98 [^] p = 0,000010	1,68±0,45 1,63 0,96÷2,98 [^] p = 0,029043	1,50±0,35 1,46 1,02÷2,49 [^] p = 0,000066	1,90±0,58 1,83 0,92÷3,34 ⁰ p=0,000487 ⁰⁰⁰ p=0,000454	1,23±0,56 1,03 0,57÷2,81 [^] p = 0,019132	1,21±0,55 1,00 0,59÷2,63	1,24±0,57 1,03 0,57÷2,81	1,69±1,03 1,36 0,42÷5,09 ⁰ p=0,001696 ⁰⁰ p=0,019113 ⁰⁰⁰ p=0,017540
6 лет	0,66±0,19 0,60 0,40÷1,30	0,62±0,12 0,60 0,50÷1,20	0,70±0,23 0,60 0,40÷1,30	0,85±0,29 0,70 0,50÷1,70 [^] p = 0,034289 ⁰ p=0,000024 ⁰⁰ p=0,000129 ⁰⁰⁰ p = 0,007848	1,54±0,37 1,49 0,84÷2,76 [^] p = 0,000000	1,62±0,43 1,53 0,84÷2,76 [^] p = 0,010013	1,47±0,29 1,42 1,05÷2,33 [^] p = 0,000007	1,94±0,61 1,88 0,91÷3,63 ⁰ p=0,000008 ⁰⁰ p=0,011336 ⁰⁰⁰ p=0,000025	1,16±0,43 1,05 0,66÷2,54 [^] p = 0,004054	1,11±0,41 0,98 0,66÷2,54	1,21±0,44 1,11 0,68÷2,36 [^] p = 0,028590	1,77±0,85 1,51 0,56÷4,17 ⁰ p=0,000000 ⁰⁰ p=0,000089 ⁰⁰⁰ p=0,000215
6,5 лет	0,67±0,20 0,60 0,50÷1,30	0,62±0,15 0,60 0,50÷1,10	0,70±0,23 0,60 0,50÷1,30	0,82±0,30 0,70 0,50÷1,80 ⁰ p=0,000614 ⁰⁰ p=0,000938 ⁰⁰⁰ p=0,035816	1,49±0,34 1,47 0,69÷2,53 [^] p = 0,000000	1,57±0,39 1,50 0,69÷2,53 [^] p = 0,002680	1,44±0,28 1,39 1,01÷2,20 [^] p = 0,000002	1,92±0,65 1,74 0,90÷3,60 ⁰ p=0,000005 ⁰⁰ p=0,007254 ⁰⁰⁰ p=0,000036	1,15±0,42 1,03 0,63÷2,45 [^] p = 0,002775	1,12±0,34 1,03 0,62÷2,28	1,16±0,46 1,04 0,70÷2,45 [^] p = 0,018616	1,75±0,88 1,43 0,44÷3,74 ⁰ p=0,000001 ⁰⁰ p=0,000284 ⁰⁰⁰ p=0,000247
7 лет	0,67±0,19 0,60 0,60÷1,40	0,63±0,13 0,60 0,50÷1,10	0,70±0,22 0,60 0,50÷1,40	0,89±0,32 0,80 0,50÷1,90 [^] p = 0,005943 ⁰ p=0,000003 ⁰⁰ p=0,00043	1,53±0,32 1,45 0,63÷2,31 [^] p = 0,000000	1,58±0,35 1,52 0,63÷2,31 [^] p = 0,002867	1,48±0,28 1,42 0,96÷2,28 [^] p = 0,000008	1,96±0,63 1,78 0,99÷3,78 ⁰ p=0,000001 ⁰⁰ p=0,002373 ⁰⁰⁰ p=0,000021	1,13±0,45 1,01 0,51÷2,64 [^] p = 0,002027	1,11±0,33 1,02 0,51÷2,36	1,14±0,52 0,99 0,61÷2,64 [^] p = 0,015787	1,94±1,03 1,56 0,466÷4,93 [^] p = 0,022303 ⁰ p=0,000000 ⁰⁰ p=0,000036

ТТГ и свТ4 в динамике у молодых взрослых с ЗВУР после прекращения длительной терапии гормоном роста

Визиты (наблюдение после прекращения лечения)	показатели									
	ТТГ (мЕд/л, N: 0.25-3.50)					свободный Т4 (пмоль/л, N: 9.0-20.0)				
	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)
		Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут			Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут	
N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М 7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М+3Д)	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М+7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5 Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+ 8Д) 7 ССР (4М + 3Д)	
0	1,60±0,51 1,54 0,54÷2,64	1,61±0,56 1,56 0,54÷2,64	1,39±0,52 1,42 0,54÷2,28	1,77±0,55 1,92 0,67÷2,64	1,60±0,44 1,52 0,80÷2,35	15,39±1,99 15,20 11,80÷19,60	15,61±2,20 15,60 11,90÷18,90	15,48±2,03 15,20 12,70÷18,90	15,72±2,28 16,30 11,90÷18,70	15,09±1,67 14,90 11,80÷19,60
1 год	1,92±1,02 1,74 0,43÷5,99	2,04±1,15 1,92 0,43÷5,99	2,05±1,55 1,81 0,43÷5,99	2,03±0,78 2,03 0,84÷3,50	1,78±0,82 1,75 0,44÷3,90	14,70±1,76 14,80 10,10÷18,20	14,93±1,77 14,95 11,40÷18,20	14,33±2,17 13,85 11,40÷18,20	15,39±1,30 15,20 13,50÷17,80	14,38±1,72 14,15 10,10÷16,90
2 года	1,98±1,33 1,90 0,24÷9,53	1,96±1,63 1,81 0,24÷9,53	2,49±2,30 1,94 0,80÷9,53	1,56±0,69 1,80 0,24÷2,60 <i>*p = 0,009375</i>	2,01±0,83 1,90 0,85÷4,65	14,92±2,16 14,60 11,40÷22,60	15,48±2,46 15,10 12,30÷22,60	14,13±1,06 13,80 12,70÷16,10	16,49±2,74 15,55 12,30÷22,60	14,18±1,41 13,90 11,40÷17,80
3 года	2,00±1,15 1,80 0,44÷8,72	1,86±0,66 1,85 0,44÷3,20	2,02±0,56 2,01 1,17÷2,85	1,74±0,73 1,74 0,44÷3,20	2,17±1,60 1,65 1,10÷8,72	15,07±2,04 14,80 11,20÷19,60	15,23±2,05 15,25 11,20÷19,10	15,05±2,01 15,75 11,20÷17,90	15,47±2,12 14,75 12,20÷19,10	14,78±2,04 14,10 11,70÷19,60
4 года	2,57±6,10 1,67 0,61÷44,21	1,61±0,49 1,53 0,79÷2,74	1,54±0,50 1,33 0,99÷2,74	1,66±0,50 1,72 0,79÷2,40	3,85±9,27 1,72 0,61÷44,21	14,91±2,03 14,80 11,10÷18,70	15,12±2,17 14,90 11,10÷18,70	15,01±2,17 14,70 11,20÷18,60	15,20±2,23 15,45 11,30÷18,70	14,65±1,86 14,70 11,20÷18,50
5 лет	2,51±4,83 1,88 0,69÷35,31 <i>^p = 0,022271</i>	2,87±6,39 1,68 0,69÷35,31	4,35±9,76 1,62 0,85÷35,31	1,77±0,63 1,73 0,69÷2,90	2,03±0,69 2,00 0,88÷3,25 <i>^^^p = 0,008829</i>	14,83±1,74 14,90 11,10÷18,70	15,02±1,75 14,95 11,40÷18,50	14,59±1,50 14,30 12,50÷17,50	15,34±1,89 15,45 11,40÷18,50	14,58±1,74 14,84 11,10÷18,70
6 лет	1,95±1,70 1,70 0,31÷12,31	1,70±0,87 1,67 0,31÷4,65	1,63±1,11 1,48 0,38÷4,65	1,75±0,69 1,90 0,31÷2,60	2,27±2,39 1,74 0,36÷12,31 <i>^^^p = 0,029096</i>	15,16±1,76 14,70 11,60÷19,50	15,30±1,78 14,80 12,20÷19,50	15,69±1,66 15,25 13,60÷18,50	15,00±1,86 14,65 12,20÷19,50	14,98±1,75 14,70 11,60÷18,20
7 лет	2,16±1,15 2,10 0,30÷7,10 <i>^p = 0,004275</i>	2,17±1,02 2,28 0,30÷4,80 <i>^^p = 0,037635</i>	2,03±0,83 2,25 0,40÷3,03	2,18±1,05 2,10 0,30÷4,80	2,14±1,33 1,80 0,90÷7,10	15,06±2,39 14,80 9,40÷20,20	15,26±2,41 15,60 10,60÷20,20	14,96±2,34 14,95 11,60÷18,50	15,49±2,51 15,60 10,60÷20,20	14,80±2,40 14,80 9,40÷18,50

- *p - достоверность различий между группами, получавших ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут
- ^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа)
- ^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа, получавшая ГР)
- ^^^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (контрольная группа)

Глюкоза натощак и HbA1c в динамике у молодых взрослых с ЗВУР после прекращения длительной терапии гормоном роста

Визиты (наблюдение после прекращения лечения)	показатели									
	глюкоза натощак (ммоль/л, N: 3.05-6.38)					HbA1c (%, N < 6.0)				
	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)
		Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут			Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут	
N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М 7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М+3Д)	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М+7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5 Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+ 8Д) 7 ССР (4М + 3Д)	
0	4,86±0,46 4,80 3,90÷5,80	4,93±0,46 4,85 3,90÷5,80	4,97±0,52 5,00 3,90÷5,70	4,91±0,42 4,75 4,40÷5,80	4,77±0,46 4,80 3,90÷5,60	5,59±0,16 5,60 5,20÷5,90	5,62±0,16 5,60 5,30÷5,90	5,63±0,20 5,60 5,30÷5,90	5,61±0,15 5,60 5,30÷5,90	5,55±0,15 5,60 5,20÷5,80
1 год	4,70±0,40 4,70 3,90÷5,60	4,73±0,39 4,70 4,00÷5,60	4,80±0,41 4,85 4,00÷5,60	4,67±0,39 4,55 4,30÷5,60	4,67±0,42 4,70 3,90÷5,40	5,56±0,20 5,60 4,90÷5,90	5,58±0,22 5,60 4,90÷5,90	5,58±0,29 5,55 4,90÷5,90	5,64±0,15 5,65 5,40÷5,90	5,54±0,17 5,60 5,00÷5,80
2 года	4,75±0,43 4,70 3,90÷5,70	4,78±0,34 4,70 4,30÷5,50	4,77±0,40 4,70 4,30÷5,50	4,78±0,30 4,80 4,30÷5,30	4,70±0,53 4,70 3,90÷5,70	5,60±0,14 5,60 5,20÷5,90	5,61±0,14 5,60 5,40÷5,90	5,59±0,15 5,60 5,40÷5,90	5,63±0,13 5,60 5,50÷5,90	5,57±0,15 5,60 5,20÷5,90
3 года	4,81±0,38 4,80 3,80÷5,80	4,84±0,40 4,80 3,80÷5,80	5,00±0,44 4,85 4,50÷5,80	4,71±0,33 4,70 3,80÷5,10	4,78±0,35 4,80 4,10÷5,50	5,63±0,18 5,60 5,10÷6,10	5,65±0,17 5,60 5,30÷6,10	5,63±0,20 5,60 5,30÷5,90	5,67±0,15 5,60 5,40÷6,10	5,60±0,19 5,60 5,10÷5,90
4 года	4,92±0,33 4,90 4,20÷5,50	4,93±0,30 4,90 4,20÷5,50	5,01±0,35 5,00 4,60÷5,50	4,86±0,26 4,90 4,20÷5,40	4,90±0,38 5,00 4,20÷5,40	5,66±0,15 5,70 5,20÷6,00 [^] p = 0,035060	5,65±0,13 5,65 5,40÷6,00	5,64±0,11 5,60 5,50÷5,80	5,66±0,15 5,70 5,40÷6,00	5,66±0,17 5,70 5,20÷6,00 ^{^^^} p = 0,037150
5 лет	4,87±0,37 4,90 4,10÷5,60	4,91±0,38 4,90 4,10÷5,60	4,87±0,48 4,90 4,10÷5,60	4,94±0,31 4,95 4,50÷5,30	4,81±0,34 4,80 4,10÷5,50	5,63±0,13 5,60 5,10÷5,80	5,62±0,12 5,60 5,40÷5,80	5,63±0,13 5,60 5,40÷5,70	5,67±0,08 5,65 5,60÷5,80 [*] p = 0,001229	5,64±0,15 5,70 5,10÷5,80 ^{^^^} p = 0,048970 ^{oo} p = 0,048972
6 лет	5,01±0,35 5,00 4,30÷5,50	5,03±0,33 5,05 4,30÷5,50	4,98±0,38 5,00 4,30÷5,50	5,06±0,30 5,05 4,40÷5,50	5,00±0,38 5,00 4,40÷5,50	5,66±0,17 5,70 5,00÷6,10 [^] p = 0,046149	5,68±0,14 5,60 5,50÷6,10	5,63±0,18 5,60 5,50÷6,10	5,70±0,12 5,70 5,60÷6,00	5,63±0,20 5,70 5,00÷5,80
7 лет	5,10±0,36 5,20 3,80÷5,70 [^] p = 0,005402	5,11±0,27 5,20 4,50÷5,50	5,13±0,25 5,20 4,60÷5,40	5,11±0,30 5,15 3,80÷5,50	5,08±0,45 5,20 3,80÷5,70 ^{^^^} p = 0,032752	5,71±0,14 5,70 5,20÷5,90 [^] p = 0,000139	5,73±0,10 5,70 5,50÷5,90 ^{^^} p = 0,002747	5,76±0,10 5,75 5,60÷5,90 ^{^^^} p = 0,017148	5,72±0,10 5,70 5,50÷5,90	5,68±0,18 5,70 5,20÷5,90 ^{^^^} p = 0,014567

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа)^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа, получавшая ГР)^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут)^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, не получавшие ГР (группа контроля))^{oo}p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут^{*}p - достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

Инсулин натоцак и индекс резистентности НОМА-IR в динамике у молодых взрослых с ЗВУР прекращения длительной терапии гормоном роста

Визиты (наблюдение после прекращения лечения)	показатели									
	ИРИ натоцак (N 2.3-26.4, мкМЕ/мл)					НОМА-IR (N < 2.77)				
	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)
		Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут			Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут	
N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М 7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М+3Д)	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М+7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5 Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+ 8Д) 7 ССР (4М + 3Д)	
0	7,10±3,83 6,30 4,60÷31,20	7,94±4,88 6,60 4,60÷31,20	6,12±0,63 6,25 4,60÷7,10	11,37±7,84 7,90 5,30÷31,20 *p = 0,016006	5,95±0,57 6,00 5,20÷7,40 ⁰ p = 0,043757 ⁰⁰⁰ p = 0,003161	1,54±0,83 1,35 10,95÷6,66	1,76±1,05 1,49 1,06÷6,66	1,34±0,17 1,33 1,06÷1,64	2,07±1,32 1,81 1,08÷6,66	1,25±0,15 1,27 0,95÷1,48 ⁰ p = 0,035090 ⁰⁰⁰ p = 0,007823
1 год	5,87±0,76 5,80 4,50÷8,60 ^p = 0,027914	5,76±0,88 5,50 4,50÷8,60 ^^p = 0,021096	5,52±0,61 5,30 4,50÷6,90	6,35±1,32 6,10 4,80÷9,60 ^^^^p = 0,020884 *p = 0,041435	6,02±0,56 5,90 5,10÷7,60 ⁰⁰ p = 0,016776	1,23±0,18 1,24 0,94÷1,72 ^p = 0,012809	1,22±0,21 1,22 0,94÷1,72 ^^p = 0,011244	1,18±0,18 1,16 0,94÷1,53 ^^^p = 0,034671	1,25±0,23 1,27 0,99÷1,72 ^^^^p = 0,021320	1,24±0,15 1,30 0,95÷1,48
2 года	5,94±0,84 5,80 4,50÷7,90 ^p = 0,037907	5,81±0,89 5,70 4,50÷7,80 ^^p = 0,024024	5,64±0,47 5,75 4,70÷6,40	6,22±1,25 5,80 4,50÷8,50 ^^^^p = 0,017995	6,11±0,75 5,90 5,00÷7,90 ⁰⁰ p = 0,043386	1,26±0,21 1,23 0,78÷1,81 ^p = 0,023296	1,26±0,20 1,23 0,90÷1,81 ^^p = 0,018088	1,21±0,16 1,21 0,97÷1,46	1,30±0,23 1,26 0,90÷1,81 ^^^^p = 0,028904	1,25±0,23 1,24 0,78÷1,76
3 года	6,12±0,75 6,20 4,60÷7,60	6,13±0,84 6,40 4,60÷7,60	5,92±0,57 5,95 4,90÷6,80	6,64±1,11 6,80 4,60÷8,70 ^^^^p = 0,028196 *p = 0,040919	6,11±0,62 5,90 5,20÷7,10	1,31±0,21 1,32 0,92÷1,66	1,34±0,21 1,36 0,92÷1,66 ^^p = 0,044293	1,35±0,19 1,32 1,06÷1,66	1,33±0,23 1,38 0,92÷1,66 ^^^^p = 0,035585	1,28±0,20 1,26 0,94÷1,63
4 года	6,22±0,95 6,10 4,50÷8,40	6,22±1,11 6,10 4,50÷8,40	6,06±0,61 6,10 4,90÷7,00	6,60±1,40 6,80 4,50÷8,40 ^^^^p = 0,027808	6,21±0,69 6,10 5,00÷7,50	1,38±0,24 1,36 0,84÷1,84	1,44±0,25 1,43 1,01÷1,84	1,36±0,20 1,37 1,07÷1,63	1,50±0,27 1,46 1,01÷1,84	1,30±0,21 1,27 0,84÷1,72 ⁰ p = 0,047424 ⁰⁰⁰ p = 0,019453
5 лет	6,51±0,73 6,50 5,00÷8,20	6,53±0,79 6,50 5,00÷8,20	6,35±0,51 6,40 5,50÷7,20	6,89±1,06 7,00 5,00÷8,70 ^^^^p = 0,036554	6,49±0,64 6,50 5,40÷7,60 ^^^^^p = 0,006486	1,42±0,20 1,40 1,12÷1,90	1,47±0,21 1,44 1,12÷1,90	1,40±0,15 1,41 1,12÷1,60	1,53±0,23 1,49 1,21÷1,90	1,35±0,16 1,34 1,13÷1,66 ⁰ p = 0,030173 ⁰⁰⁰ p = 0,008495
6 лет	6,72±0,89 6,60 5,10÷8,90	6,81±0,86 6,70 5,50÷8,40	6,71±0,71 6,70 5,50÷8,00 ^^^p = 0,029160	7,15±1,05 6,80 5,50÷9,10 ^^^^p = 0,048246	6,60±0,95 6,30 5,10÷8,90 ^^^^^p = 0,010928	1,52±0,22 1,51 1,04÷2,00	1,58±0,21 1,56 1,08÷2,00	1,50±0,21 1,50 1,08÷1,81	1,64±0,20 1,59 1,39÷2,00	1,44±0,22 1,42 1,04÷1,90 ^^^^^p = 0,002028 ⁰ p = 0,030944 ⁰⁰⁰ p = 0,007656
7 лет	7,31±1,09 7,20 5,60÷9,80	7,35±1,09 7,30 5,90÷9,70	7,23±1,14 6,95 5,90÷9,70 ^^^p = 0,003726	7,65±1,13 7,60 5,90÷9,40	7,26±1,12 6,90 5,60÷9,80 ^^^^^p = 0,000024	1,69±0,28 1,71 0,99÷2,39	1,75±0,24 1,73 1,31÷2,24	1,69±0,26 1,65 1,37÷2,24 ^^^p = 0,000850	1,80±0,22 1,79 1,31÷2,17	1,62±0,31 1,54 0,99÷2,39 ^^^^^p = 0,000021

^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа)

^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа, получавшая ГР)

^^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут)

^^^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут)

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

*p - достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

Индексы резистентности Саго и QUIСKI в динамике у молодых взрослых с ЗВУР после прекращения длительной терапии гормоном роста

Визиты (наблюдение после прекращения лечения)	показатели									
	Саго (N > 0.33)					QUIСKI (N > 0.34)				
	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)
		Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут			Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут	
	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М 7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М+3Д)	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М+7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5 Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М + 3Д)
0	0,75±0,18 0,75 0,16÷1,24	0,71±0,22 0,69 0,16÷1,24	0,83±0,17 0,81 0,64÷1,24	0,62±0,21 0,64 0,16÷1,00 <i>*p = 0,010535</i>	0,81±0,11 0,81 0,61÷1,04 ⁰⁰⁰ p = 0,001485	0,67±0,05 0,67 0,46÷0,75	0,65±0,06 0,66 0,46÷0,73	0,68±0,02 0,68 0,64÷0,73	0,63±0,06 0,65 0,46÷0,72 <i>*p = 0,014046</i>	0,69±0,03 0,69 0,65÷0,75 ⁰⁰⁰ p = 0,002356 ⁰⁰⁰ p = 0,000175
1 год	0,81±0,12 0,82 0,53÷1,09	0,83±0,13 0,83 0,53÷1,09 <i>^^p = 0,013597</i>	0,88±0,12 0,87 0,72÷1,09	0,80±0,13 0,82 0,53÷1,04 <i>^^^^p = 0,008447</i>	0,78±0,10 0,79 0,60÷0,93	0,70±0,03 0,70 0,63÷0,76 <i>^p = 0,000625</i>	0,70±0,03 0,70 0,63÷0,76 <i>^^p = 0,000088</i>	0,71±0,03 0,71 0,65÷0,75 <i>^^^^p = 0,019971</i>	0,70±0,04 0,70 0,63÷0,76 <i>^^^^p = 0,000584</i>	0,69±0,03 0,69 0,64÷0,74
2 года	0,81±0,13 0,82 0,58÷1,12	0,83±0,12 0,85 0,60÷1,11 <i>^^p = 0,010955</i>	0,84±0,07 0,85 0,73÷0,96	0,83±0,15 0,82 0,60÷1,11 <i>^^^^p = 0,003979</i>	0,78±0,14 0,78 0,58÷1,12	0,69±0,03 0,69 0,62÷0,77 <i>^p = 0,004137</i>	0,70±0,04 0,70 0,62÷0,77 <i>^^p = 0,000417</i>	0,70±0,03 0,69 0,66÷0,75 <i>^^^^p = 0,001545</i>	0,69±0,03 0,70 0,62÷0,77 <i>^^^^p = 0,001545</i>	0,69±0,03 0,68 0,62÷0,77
3 года	0,80±0,12 0,81 0,55÷1,09	0,80±0,14 0,79 0,55÷1,09	0,83±0,08 0,83 0,72÷0,98	0,77±0,16 0,73 0,55÷1,09 <i>^^^^p = 0,031599</i>	0,79±0,10 0,83 0,59÷0,94	0,68±0,03 0,68 0,63÷0,74	0,68±0,03 0,68 0,63÷0,74 <i>^^p = 0,009901</i>	0,68±0,03 0,68 0,63÷0,73 <i>^^^^p = 0,003561</i>	0,68±0,03 0,68 0,65÷0,74 <i>^^^^p = 0,003561</i>	0,69±0,02 0,69 0,63÷0,73
4 года	0,81±0,13 0,82 0,53÷1,09	0,81±0,14 0,82 0,53÷1,09 <i>^^p = 0,045776</i>	0,83±0,08 0,81 0,71÷1,00	0,80±0,18 0,83 0,53÷1,09 <i>^^^^p = 0,016558</i>	0,80±0,10 0,79 0,59÷0,95	0,68±0,03 0,67 0,61÷0,75	0,68±0,04 0,68 0,61÷0,75 <i>^^p = 0,031298</i>	0,68±0,03 0,68 0,64÷0,72 <i>^^^^p = 0,012189</i>	0,68±0,04 0,68 0,61÷0,75 <i>^^^^p = 0,012189</i>	0,68±0,03 0,67 0,64÷0,74
5 лет	0,75±0,10 0,74 0,56÷1,04	0,76±0,11 0,74 0,59÷1,04	0,76±0,10 0,77 0,60÷0,90	0,76±0,13 0,71 0,59÷1,04 <i>^^^^p = 0,035424</i>	0,75±0,09 0,75 0,56÷0,91	0,67±0,03 0,66 0,62÷0,72	0,67±0,03 0,67 0,62÷0,72	0,67±0,02 0,67 0,64÷0,71	0,66±0,03 0,67 0,62÷0,72 <i>^^^^p = 0,048811</i>	0,67±0,02 0,66 0,64÷0,72 <i>^^^^p = 0,020947</i>
6 лет	0,76±0,10 0,75 0,56÷0,96	0,74±0,09 0,75 0,60÷0,96	0,74±0,09 0,76 0,60÷0,86	0,74±0,09 0,75 0,61÷0,96 <i>^^^^p = 0,043309</i>	0,77±0,12 0,75 0,56÷0,96 <i>^^^^p = 0,013797</i>	0,66±0,03 0,66 0,58÷0,74	0,65±0,03 0,65 0,60÷0,72	0,66±0,03 0,66 0,62÷0,72	0,65±0,03 0,65 0,60÷0,70	0,66±0,03 0,67 0,58÷0,74 <i>^^^^p = 0,001743</i>
7 лет	0,71±0,11 0,71 0,46÷0,93	0,70±0,10 0,69 0,54÷0,93	0,71±0,11 0,70 0,54÷0,87 <i>^^p = 0,046161</i>	0,70±0,11 0,69 0,55÷0,93 <i>^^^^p = 0,013797</i>	0,72±0,12 0,71 0,46÷0,93 <i>^^^^p = 0,013797</i>	0,64±0,03 0,64 0,58÷0,70 <i>^p = 0,000666</i>	0,64±0,03 0,64 0,58÷0,69 <i>^^p = 0,000893</i>	0,64±0,03 0,64 0,59÷0,67 <i>^^p = 0,000893</i>	0,64±0,03 0,63 0,58÷0,69 <i>^^^^p = 0,000001</i>	0,64±0,03 0,64 0,59÷0,70 <i>^^^^p = 0,000001</i>

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа)

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа, получавшая ГР)

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут)

^{^^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут)

^{^^^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, не получавшие ГР (группа контроля))

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

^{*}p - достоверность различий между группами, получавшими ГР в дозах 0.033 и 0.060 мг/кг/сут

Общий холестерин и триглицериды в динамике у молодых взрослых с ЗВУР после прекращения длительной терапии гормоном роста

Визиты (наблюдение после прекращения лечения)	показатели									
	холестерин (ммоль/л, N: 3.3 – 5.2)					триглицериды (ммоль/л, N: 0.1-2.2)				
	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)
		Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут			Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут	
N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М 7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М+3Д)	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М+7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5 Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+ 8Д) 7 ССР (4М + 3Д)	
0	4,40±0,48 4,50 3,40÷5,50	4,20±0,43 4,25 3,40÷5,20	4,13±0,54 4,10 3,40÷5,20	4,24±0,33 4,40 3,50÷4,60	4,69±0,40 4,65 3,80÷5,50 ⁰ p = 0,000194 ⁰⁰ p = 0,002243 ⁰⁰⁰ p = 0,000995	0,76±0,25 0,70 0,50÷1,80	0,68±0,18 0,60 0,50÷1,30	0,68±0,18 0,60 0,50÷1,20	0,66±0,19 0,60 0,50÷1,30	0,88±0,29 0,80 0,50÷1,80 ⁰ p = 0,004338 ⁰⁰ p = 0,044007 ⁰⁰⁰ p = 0,017130
1 год	4,53±0,43 4,50 3,50÷5,40	4,43±0,43 4,50 3,50÷5,40 ^{^^p = 0,042769}	4,37±0,55 4,40 3,50÷5,40	4,50±0,34 4,50 3,70÷5,10 ^{^^^p = 0,047438}	4,66±0,39 4,65 3,70÷5,30	0,82±0,25 0,80 0,40÷1,70	0,80±0,23 0,75 0,50÷1,50	0,79±0,19 0,75 0,60÷1,30	0,81±0,26 0,75 0,50÷1,50	0,85±0,28 0,80 0,40÷1,70
2 года	4,56±0,44 4,50 3,50÷5,40	4,44±0,43 4,50 3,50÷5,30 ^{^^p = 0,034679}	4,38±0,49 4,45 3,50÷5,30	4,49±0,37 4,50 3,60÷5,20	4,72±0,42 4,60 3,90÷5,40 ⁰ p = 0,029448	0,77±0,25 0,70 0,40÷1,90	0,74±0,18 0,70 0,40÷1,20	0,76±0,27 0,75 0,40÷1,10	0,78±0,19 0,75 0,60÷1,20	0,81±0,32 0,70 0,50÷1,90
3 года	4,55±0,41 4,55 3,70÷5,50	4,47±0,42 4,50 3,70÷5,50 ^{^^p = 0,019758}	4,48±0,49 4,50 3,70÷5,50	4,46±0,37 4,50 3,70÷5,10	4,67±0,39 4,70 3,80÷5,30	0,83±0,27 0,80 0,50÷1,70	0,76±0,23 0,70 0,50÷1,40	0,78±0,26 0,75 0,50÷1,30	0,74±0,23 0,70 0,50÷1,40	0,91±0,29 0,90 0,50÷1,70
4 года	4,57±0,42 4,60 3,60÷5,40	4,50±0,43 4,55 3,60÷5,40 ^{^^p = 0,010643}	4,50±0,53 4,55 3,60÷5,40	4,51±0,36 4,55 3,80÷5,40 ^{^^^p = 0,044404}	4,68±0,39 4,70 3,60÷5,30	0,80±0,27 0,80 0,40÷1,80	0,77±0,23 0,70 0,50÷1,30	0,76±0,26 0,70 0,50÷1,30	0,79±0,23 0,70 0,50÷1,40	0,84±0,31 0,80 0,40÷1,80
5 лет	4,50±0,42 4,50 3,60÷5,50	4,41±0,40 4,40 3,60÷5,40 ^{^^p = 0,008182}	4,48±0,43 4,50 3,60÷5,30	4,50±0,36 4,55 3,80÷5,40 ^{^^^p = 0,044404}	4,64±0,43 4,60 3,90÷5,50	0,83±0,26 0,80 0,50÷1,60	0,78±0,21 0,75 0,50÷1,60	0,77±0,27 0,70 0,50÷1,50	0,79±0,17 0,80 0,50÷1,20	0,82±0,24 0,80 0,50÷1,50
6 лет	4,58±0,42 4,60 3,60÷5,60	4,50±0,41 4,55 3,60÷5,40 ^{^^p = 0,008182}	4,54±0,46 4,55 3,60÷5,40	4,48±0,38 4,55 3,70÷5,30	4,70±0,42 4,65 3,90÷5,60	0,87±0,26 0,80 0,50÷1,60 ^{^p = 0,036253}	0,83±0,26 0,80 0,50÷1,60 ^{^^p = 0,009970}	0,84±0,31 0,80 0,50÷1,60	0,83±0,23 0,80 0,50÷1,30 ^{^^^p = 0,035606}	0,92±0,25 0,90 0,60÷1,60
7 лет	4,62±0,39 4,60 3,80÷5,60 ^{^p = 0,016264}	4,57±0,39 4,60 3,90÷5,50 ^{^^p = 0,001211}	4,61±0,41 4,60 3,90÷5,50 ^{^^^p = 0,024110}	4,54±0,39 4,60 3,90÷5,40	4,69±0,39 4,70 3,80÷5,60	0,90±0,26 0,90 0,50÷1,70 ^{^p = 0,006661}	0,86±0,22 0,80 0,50÷1,40 ^{^^p = 0,001500}	0,83±0,26 0,80 0,50÷1,40	0,88±0,20 0,80 0,60÷1,30 ^{^^^p = 0,005212}	0,97±0,29 0,95 0,50÷1,70

[^]p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа)

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа, получавшая ГР)

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут)

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут)

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут

⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

ЛПНП и ЛПВП в динамике у молодых взрослых с ЗВУР после прекращения длительной терапии гормоном роста

Визиты (наблюдение после прекращения лечения)	показатели									
	ЛПНП (ммоль/л, N: 0.0 - 3.4)					ЛПВП (ммоль/л, N: 1.5-2.6)				
	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)
		Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут			Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут	
N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М 7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М+3Д)	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М+7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5 Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+ 8Д) 7 ССР (4М + 3Д)	
0	2,36±0,49 2,35 1,04÷3,55	2,18±0,45 2,21 1,04÷3,31	2,15±0,61 2,13 1,04÷3,31	2,21±0,29 2,23 1,71÷2,57	2,60±0,46 2,44 2,00÷3,55 ⁰ p = 0,002734 ⁰⁰ p = 0,023508 ⁰⁰⁰ p = 0,005378	1,70±0,21 1,67 1,34÷2,41	1,71±0,15 1,71 1,36÷2,09	1,67±0,19 1,67 1,36÷2,09	1,73±0,12 1,73 1,50÷1,97	1,69±0,27 1,64 1,34÷2,41
1 год	2,49±0,47 2,45 1,20÷3,54	2,42±0,44 2,41 1,20÷3,54	2,39±0,62 2,39 1,20÷3,54	2,44±0,27 2,45 1,86÷2,82 ^^^p = 0,026549	2,59±0,50 2,60 1,65÷3,37	1,67±0,21 1,65 1,35÷2,47	1,65±0,14 1,65 1,40÷1,98	1,63±0,17 1,60 1,40÷1,98	1,68±0,11 1,68 1,48÷1,88	1,69±0,29 1,64 1,35÷2,47
2 года	2,53±0,47 2,52 1,31÷3,52	2,41±0,41 2,49 1,31÷3,43	2,39±0,53 2,50 1,31÷3,43	2,43±0,31 2,47 1,79÷2,99 ^^^p = 0,045154	2,70±0,51 2,68 1,95÷3,52	1,68±0,21 1,68 1,32÷2,45	1,69±0,14 1,71 1,42÷1,96	1,64±0,16 1,63 1,42÷1,96	1,73±0,12 1,74 1,54÷1,96	1,66±0,28 1,61 1,32÷2,45
3 года	2,50±0,46 2,45 1,41÷3,65	2,42±0,45 2,41 1,41÷3,65	2,46±0,57 2,39 1,41÷3,65	2,40±0,36 2,45 1,80÷2,83	2,60±0,47 2,60 1,64÷3,49	1,68±0,21 1,65 1,34÷2,46	1,70±0,15 1,71 1,46÷2,06	1,66±0,17 1,62 1,46÷2,06	1,73±0,13 1,73 1,51÷1,97	1,65±0,28 1,60 1,34÷2,46
4 года	2,50±0,51 2,50 1,09÷3,45	2,41±0,52 2,37 1,09÷3,45	2,40±0,72 2,44 1,09÷3,45	2,41±0,32 2,37 1,83÷3,15	2,63±0,48 2,75 1,72÷3,29	1,69±0,21 1,64 1,29÷2,43	1,71±0,14 1,72 1,45÷2,11	1,68±0,17 1,66 1,45÷2,11	1,73±0,11 1,76 1,59÷1,93	1,67±0,28 1,61 1,29÷2,43
5 лет	2,46±0,49 2,50 1,40÷3,59	2,34±0,43 2,38 1,40÷3,38	2,47±0,51 2,50 1,40÷3,38	2,25±0,35 2,34 1,73÷2,98	2,62±0,52 2,69 1,78÷3,59 ⁰ p = 0,048419 ⁰⁰⁰ p = 0,018892	1,69±0,20 1,67 1,32÷2,42	1,71±0,14 1,72 1,44÷1,95	1,67±0,14 1,65 1,44÷1,92	1,75±0,13 1,76 1,52÷1,95	1,65±0,27 1,60 1,32÷2,42
6 лет	2,48±0,49 2,45 1,18÷3,55	2,35±0,46 2,37 1,18÷3,46	2,46±0,58 2,46 1,18÷3,46	2,27±0,34 2,33 1,65÷2,96	2,66±0,48 2,66 1,95÷3,55 ⁰ p = 0,028513 ⁰⁰⁰ p = 0,009607	1,69±0,21 1,68 1,27÷2,29	1,74±0,15 1,74 1,46÷2,14	1,70±0,18 1,69 1,46÷2,14	1,77±0,12 1,76 1,52÷2,02	1,62±0,25 1,56 1,27÷2,29 ⁰ p = 0,043555 ⁰⁰⁰ p = 0,038384
7 лет	2,50±0,42 2,44 1,45÷3,57	2,43±0,42 2,40 1,45÷3,57 ^^p = 0,036337	2,53±0,51 2,43 1,45÷3,57	2,36±0,34 2,35 1,78÷3,07	2,60±0,41 2,47 1,97÷3,33	1,69±0,21 1,67 1,26÷2,21	1,75±0,16 1,74 1,53÷2,17	1,70±0,18 1,67 1,53÷2,17	1,78±0,14 1,77 1,55÷2,06	1,60±0,25 1,55 1,26÷2,21 ⁰ p = 0,017057 ⁰⁰⁰ p = 0,014203

^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа, получавшая ГР)

^^^p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут)

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут⁰⁰⁰p - достоверность различий между группой контроля и группой, получавшей ГР в дозе 0.060 мг/кг/сут

Коэффициент атерогенности и метаболический индекс в динамике у молодых взрослых с ЗВУР после прекращения длительной терапии гормоном роста

Визиты (наблюдение после прекращения лечения)	показатели									
	Коэффициент атерогенности (ХС-ЛПВП)/ЛПВП, N < 2.5)					Метаболический индекс (ТГ x глюкоза/ЛПВП ² , N < 6.0)				
	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)	Общая группа	Получавшие терапию ГР			Не получавшие терапию ГР (контроль)
		Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут			Общая группа, получавшая ГР	0,033 мг/кг/сут	0,060 мг/кг/сут	
N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М 7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+8Д) 7 ССР (4М+3Д)	N = 48: 28 без ССР (15М+13Д) 20 ССР (10М+10Д)	N = 27: 14 без ССР (9М+5Д) 13 ССР (6М+7Д)	N = 12: 7 без ССР (4М+3Д) 5 ССР (3М+2Д)	N = 15: 7 без ССР (5М+2Д) 8 ССР (3М+5 Д)	N = 21: 14 без ССР (6М+ 8Д) 7 ССР (4М + 3Д)	
0	1,63±0,42 1,59 0,63÷2,79	1,48±0,32 1,45 0,63÷2,31	1,50±0,44 1,46 0,63÷2,31	1,46±0,20 1,43 1,04÷1,75	1,84±0,46 1,77 0,99÷2,79 ⁰ p = 0,002505 ⁰⁰⁰ p = 0,004558	1,37±0,68 1,24 0,45÷4,27	1,19±0,45 1,07 0,66÷2,47	1,26±0,46 1,18 0,71÷2,19	1,13±0,44 1,02 0,66÷2,47	1,63±0,86 1,53 0,45÷4,27 ⁰ p = 0,024789 ⁰⁰⁰ p = 0,043330
1 год	1,75±0,41 1,73 0,77÷2,80	1,70±0,33 1,71 0,77÷2,51 ^{^^} p = 0,013102	1,73±0,46 1,76 0,77÷2,51	1,68±0,19 1,70 1,30÷2,01 ^{^^^} p = 0,003695	1,83±0,51 1,82 0,80÷2,80	1,48±0,67 1,33 0,35÷4,08	1,42±0,50 1,37 0,69÷3,01	1,49±0,45 1,38 0,87÷2,23	1,36±0,55 1,31 0,69÷3,01	1,57±0,86 1,31 0,35÷4,08
2 года	1,75±0,43 1,75 0,79÷2,94	1,64±0,30 1,66 0,79÷2,43	1,69±0,40 1,72 0,79÷2,43	1,60±0,20 1,62 1,14÷1,87	1,91±0,53 1,90 1,00÷2,94 ⁰ p = 0,026329 ⁰⁰⁰ p = 0,030418	1,38±0,70 1,15 0,59÷2,20	1,28±0,44 1,15 0,59÷2,20	1,41±0,50 1,37 0,59÷2,20	1,18±0,38 1,07 0,77÷2,01	1,53±0,94 1,24 0,43÷4,55
3 года	1,75±0,43 1,77 0,80÷2,78	1,65±0,34 1,66 0,80÷2,59	1,72±0,42 1,77 0,80÷2,59	1,59±0,27 1,63 1,13÷2,05	1,89±0,51 1,94 0,84÷2,78 ⁰⁰⁰ p = 0,040167	1,50±0,74 1,36 0,46÷4,49	1,32±0,54 1,15 0,55÷2,63	1,49±0,65 1,35 0,55÷2,63	1,19±0,42 0,98 0,85÷2,26	1,76±0,91 1,62 0,46÷4,49 ⁰ p = 0,039486 ⁰⁰⁰ p = 0,026610
4 года	1,74±0,42 1,71 0,71÷2,87	1,65±0,31 1,67 0,71÷2,40 ^{^^} p = 0,043605	1,71±0,42 1,70 0,71÷2,40	1,60±0,19 1,60 1,35÷1,87 ^{^^^} p = 0,044268	1,88±0,53 1,98 0,85÷2,87	1,45±0,71 1,27 0,39÷4,64	1,34±0,49 1,17 0,62÷2,66	1,41±0,62 1,17 0,62÷2,66	1,28±0,39 1,19 0,79÷2,32	1,60±0,92 1,38 0,39÷4,64
5 лет	1,67±0,41 1,67 0,87÷2,93	1,55±0,28 1,59 0,87÷1,99	1,63±0,31 1,62 0,87÷1,99	1,50±0,24 1,55 1,03÷1,83	1,82±0,51 1,83 0,94÷2,93 ⁰ p = 0,022956 ⁰⁰⁰ p = 0,025344	1,42±0,57 1,32 0,51÷3,67	1,33±0,41 1,31 0,65÷2,30	1,37±0,50 1,40 0,72÷2,30	1,30±0,33 1,31 0,65÷1,85	1,56±0,74 1,37 0,51÷3,67
6 лет	1,76±0,44 1,68 0,68÷2,96	1,61±0,32 1,64 0,68÷2,42	1,70±0,42 1,68 0,68÷2,42	1,54±0,21 1,59 1,03÷1,77	1,96±0,50 1,90 1,14÷2,96 ⁰ p = 0,004279 ⁰⁰⁰ p = 0,003133	1,61±0,70 1,48 0,62÷3,73	1,39±0,50 1,35 0,66÷2,59	1,49±0,60 1,41 0,68÷2,59	1,31±0,41 1,28 0,66÷2,05	1,91±0,83 1,74 0,62÷3,73 ⁰ p = 0,009557 ⁰⁰⁰ p = 0,013052
7 лет	1,76±0,39 1,75 0,80÷2,97	1,60±0,27 1,67 0,80÷1,99	1,65±0,31 1,73 0,80÷1,99	1,56±0,24 1,54 1,22÷1,95	1,98±0,43 1,94 1,22÷2,97 ⁰ p = 0,000560 ⁰⁰ p = 0,031385 ⁰⁰⁰ p = 0,001503	1,71±0,74 1,60 0,61÷4,17 ^{^^} p = 0,022641	1,48±0,48 1,45 0,67÷2,60 ^{^^} p = 0,021607	1,54±0,58 1,65 0,67÷2,60	1,43±0,40 1,38 0,95÷2,23	2,02±0,92 1,85 0,61÷4,17 ⁰ p = 0,010331 ⁰⁰⁰ p = 0,022419

^{^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (общая группа, получавшая ГР)

^{^^^}p - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (пациенты, получавшие ГР в дозе 0,060 мг/кг/сут)

⁰p - достоверность различий между группой контроля и общей группой, получавшей ГР

⁰⁰p - достоверность различий группой, получавшей ГР в дозе 0.033 мг/кг/сут, ⁰⁰⁰p - в дозе 0.060 мг/кг/сут